

ESCOLA
SUPERIOR DE
TECNOLOGIA DA
SAÚDE DE
COIMBRA

Instituto Politécnico de Coimbra

Escola Superior de Tecnologia da Saúde Coimbra

Mestrado em Ciências Nucleares Aplicadas na Saúde
Relatório de Estágio

Estudo combinado de PET com [^{11}C]PiB e [^{18}F]FDG na avaliação de Doença de Alzheimer

Dalila Barroca

Orientador:

Professor Doutor Antero Abrunhosa

Coorientador:

Professor Doutor Miguel Castelo Branco

Coimbra, Setembro, 2014

Dedicado à minha família

“De uma doença neurodegenerativa rara e só conhecida pelos especialistas no início do século XX, numa doença frequente e temida por todos na actualidade. O aumento dramático de casos de doença de Alzheimer é consequência do envelhecimento da população. As estimativas disponíveis indicam que nos próximos anos existirão cerca de 70 mil pessoas com doença de Alzheimer em Portugal, (...).”

*Castro-Caldas, A.; Mendonça, A. de (Coord.)
“Doença de Alzheimer e outras demências em Portugal”
(2005)*

AGRADECIMENTOS

Naturalmente que o espaço limitado desta folha não me permite reconhecer como devia a todas as pessoas que, ao longo do Mestrado em Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde, me ajudaram, direta ou indiretamente, a cumprir os meus objetivos e a concretizar mais esta etapa da minha formação académica, todavia deixo aqui algumas palavras.

Inicio os agradecimentos pela minha Mãe que sempre primou pela minha Educação e me apoiou incondicionalmente ao longo de todo o meu percurso académico. Um especial agradecimento ao Miguel Barroca, o meu marido, e aos meus filhos, Leonardo Barroca e Marta Barroca, pelo inestimável apoio e motivação que me dão em todos os dias e por tudo o que representam para mim.

Não posso também deixar de agradecer ao Coordenador do Mestrado, Professor Doutor Francisco Alves, a oportunidade oferecida e o privilégio que tive em frequentar este Mestrado que muito contribuiu para o enriquecimento da minha formação académica, científica e profissional. Agradeço também o apoio, a compreensão e motivação dado ao longo de todo o percurso.

Ao Professor Doutor Antero Abrunhosa expresso o meu profundo agradecimento pela orientação e todos os estímulos e desafios colocados ao longo de todo este percurso, que em muito elevaram os meus conhecimentos científicos e me motivaram.

Ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco, no papel de meu coorientador, agradeço a orientação e apoio.

Ao Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde da Universidade de Coimbra, na pessoa do diretor, Professor Doutor Miguel Castelo Branco, agradeço por a oportunidade de realização do estágio na área de PET, permitindo dessa forma uma integração mais profunda na realidade e equipa do ICNAS bem como nas diversas atividades lá desenvolvidos. Estendo também os meus agradecimentos pela disponibilidade e colaboração a todos colegas de trabalho do ICNAS, em especial ao Daniel Teixeira, Ana Paula Moreira, Filipe Palavra, Francisco

Oliveira, João Castelhana, Joana Rio, Cátia Neto e Andreia Gomes, pelo tempo gasto a ensinar-me e apoiar-me!

Por último, mas não menos importante, agradeço a todos os meus amigos e familiares o apoio e incentivo incondicional que de uma forma ou de outra, me permitiram percorrer o caminho de mais este desafio!

O meu profundo agradecimento a todos!

A doença de Alzheimer (DA) têm-se constituído, nos últimos anos, num sério problema de saúde pública nas sociedades ocidentais, um reflexo de uma população cada vez mais envelhecida fruto da melhoria geral da assistência médica e das mudanças demográficas daí decorrentes. Tratando-se uma doença neurodegenerativa a DA conduz à perda de diversas faculdades cognitivas e caracteriza-se pela redução progressiva de tamanho e número das células cerebrais, a par da formação de emaranhados neurofibrilares (NFTs) no seu interior e placas de β -amilóide ($A\beta$) no espaço exterior.

Na última década, o diagnóstico da DA ganhou um importante aliado com a possibilidade de realização de Tomografia por Emissão de Positrões (PET) com o radiofármaco [^{11}C]PiB que apresenta afinidade pelas placas de $A\beta$. Recentemente, foi também possível aumentar a confiança deste diagnóstico complementando-o com a avaliação do metabolismo cerebral da glicose através da sua conjugação, no mesmo protocolo PET com a [^{18}F]FDG.

No que concerne à realidade portuguesa, o ICNAS, uma unidade orgânica de investigação da Universidade de Coimbra focada na Utilização Biomédica das Ciências Nucleares, que inclui na sua estrutura uma unidade de produção radiofarmacêutica com ciclotrão, é um local privilegiado para a realização de PET cerebral com [^{11}C]PiB. Desde Abril de 2012 até Julho de 2014 foram já realizados 107 estudos com [^{11}C]PiB, dos quais 37 fizeram parte de estudos sequenciais onde o mesmo doente realizou o estudo combinado com [^{11}C]PiB e [^{18}F]FDG.

Palavras-chave: *Doença de Alzheimer • placas $A\beta$ • NFTs • PET cerebral • [^{11}C]PiB • [^{18}F]FDG*

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a major public health concern in the western world, due to an aging population, a consequence of the general improvement of medical care and associated demographic changes. AD is a neurodegenerative disorder that leads to the loss of several cognitive abilities and is characterized by a progressive reduction of the size and number of the brain cells, along with the formation of neurofibrillary tangles (NFTs) inside and β -amyloid ($A\beta$) plaques outside.

In the last decade, the diagnosis of AD gained an important ally with the possibility to perform Positron Emission Tomography (PET) with the radiotracer [^{11}C]PiB that binds to the $A\beta$ plaques. Recently, is also became possible to increase the confidence of this diagnosis by complementing it with the assessment of cerebral glucose consumption by conjugating it, within the same protocol, with [^{18}F]FDG.

Regarding the Portuguese reality, ICNAS, a research unit of the University of Coimbra focused on Biomedical Applications of Nuclear Sciences, that includes a radiopharmaceutical production unit with cyclotron, is a privileged center to perform cerebral PET scans with [^{11}C]PiB. From April 2012 to July 2014, 107 studies with [^{11}C]PiB have been done, 37 of which were part of sequential studies where the same patient had the combined study with [^{11}C]PiB and [^{18}F]FDG.

Keywords: *Alzheimer's Disease • $A\beta$ • NFTs • brain PET scan • [^{11}C]PiB • [^{18}F]FDG*

AGRADECIMENTOS	VII
RESUMO	IX
ABSTRACT	XI
ÍNDICE GERAL	XIII
LISTA DE TABELAS	XVII
LISTA DE FIGURAS	XIX
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	XXI
INTRODUÇÃO	1
1. ENQUADRAMENTO	3
1.1. ÂMBITO.....	3
1.2. OBJETIVO.....	3
1.3. INSTITUTO DE CIÊNCIAS NUCLEARES APLICADAS À SAÚDE	4
1.3.1. <i>Descrição da Equipa</i>	5
1.3.2. <i>Exames PET realizados</i>	5
1.3.3. <i>Sistema PET/CT</i>	1
2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS	2
2.1. ANATOMIA E FISILOGIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL	2
2.1.1. <i>O Cérebro</i>	2
2.1.1.1. Células do sistema Nervoso.....	4
2.1.1.2. Potencial de Ação	5
2.1.1.3. Sinapse	6

2.2.	PRINCÍPIOS BÁSICOS DOS ESTUDOS PET	8
2.2.1.	<i>Equipamentos PET</i>	8
2.2.1.1.	PET/CT	10
2.2.1.2.	Elementos de detecção	10
2.2.1.3.	Classificação de coincidências	12
2.2.1.4.	Aquisição 2D e 3D	14
2.2.2.	<i>Radiofármacos PET</i>	15
2.2.3.	<i>Processamento de dados</i>	15
2.3.	DOENÇA DE ALZHEIMER	17
2.3.1.	<i>Fisopatologia</i>	17
2.3.2.	<i>Consumo de glicose</i>	19
2.3.3.	<i>Prevalência</i>	20
2.3.4.	<i>Crítérios de Diagnóstico</i>	21
3.	DOENÇA DE ALZHEIMER & PET	25
3.1.	TRAÇADORES DE IMAGEM PET PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER	26
3.1.1.	$[^{11}\text{C}]\text{PiB}$	28
3.1.1.1.	Características e produção do $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$	28
3.1.1.2.	Biodistribuição	29
3.1.1.3.	Padrões imagiológicos de captação	29
3.1.2.	$^{18}\text{F-FDG}$	31
3.1.2.1.	Características e radioprodução	31
3.1.2.2.	Biodistribuição	32
3.1.2.3.	Padrões imagiológicos de captação	33

4. CASO PRÁTICO DO ICNAS	34
4.1. ESTATÍSTICA	34
4.2. O CASO DO ESTUDO SEQUENCIAL [^{11}C]PIB/[^{18}F]FDG	34
4.2.1. <i>Marcação do exame</i>	35
4.2.2. <i>Receção e registo do utente</i>	36
4.2.3. <i>Coordenação com a equipa de produção do ciclotrão</i>	36
4.2.4. <i>Informação Clínica</i>	37
4.2.4.1. Consentimento Informado	37
4.2.4.2. Limitações e contra-indicações	37
4.2.5. <i>Controlo de Qualidade do PET/CT</i>	38
4.2.6. <i>Estudo PET com [^{11}C]PiB</i>	38
4.2.6.1. Preparação e Posicionamento	39
4.2.6.2. Realização de CT de baixa atividade.....	41
4.2.6.3. Parâmetros PET	43
4.2.7. <i>Estudo PET com [^{18}F]FDG</i>	43
4.2.7.1. Preparação e posicionamento	44
4.2.7.2. Realização de CT de baixa atividade.....	44
4.2.7.3. Parâmetros PET	44
4.2.8. <i>Processamento</i>	45
4.2.9. <i>Interpretação</i>	46
4.3. ALGUNS EXEMPLOS PRÁTICOS	46
4.3.1. <i>Doente 1</i>	47
4.3.2. <i>Doente 2</i>	48

4.3.3. Doente 3.....	49
4.3.4. Doente 4.....	50
5. DISCUSSÃO	52
CONCLUSÃO	57
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
ANEXOS	65
A- MODELO CONSENTIMENTO INFORMADO DO ICNAS	65
B - RESUMO DOS PROCEDIMENTO DE CONTROLO DE QUALIDADE REALIZADOS DIARIAMENTE	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características dos cristais de cintilação para PET	12
Tabela 2 Características de um radiofármaco PET ideal	27
Tabela 3: Estatística de estudos PET para avaliação da DA no ICNAS	34
Tabela 4: Parâmetros do topograma	42
Tabela 5: Parâmetros da CT	42
Tabela 6: Parâmetros de aquisição PET [11C]PiB	43
Tabela 7:Parâmetros de aquisição de PET com [18F]FDG	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Edifício do Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas á Saúde	4
Figura 2: Equipamentos do ICNAS.....	5
Figura 3: Fotografia do equipamento existente no ICNAS - Philips Gemini GXL 16	1
Figura 4: Estruturas do cérebro (corte medial em cima e corte coronal em baixo)	3
Figura 5: Representação esquemática da estrutura básica de um neurónio -	4
Figura 6: Representação esquemática do potencial de ação de um neurónio	5
Figura 7: Representação esquemática da sinapse	7
Figura 8: Princípio de aquisição PET	9
Figura 9: Tipos de eventos detetados na PET	13
Figura 10: Esquema dos modos de aquisição 2D (A) e 3D (B)	14
Figura 11: Comparação entre um neurónio normal e um neurónio característico da DA	18
Figura 12: Modelo de progressão da DA	24
Figura 13 Representação estrutural do [^{11}C]PiB.....	28
Figura 14: Exemplo de uma imagem PET com [^{11}C]PiB da Universidade de Pittsburgh	29
Figura 15: Mapas esquemáticos da evolução da biodistribuição do [^{11}C]PiB desde um indivíduo normal e jovem (A) até a um indivíduo com DA.....	30
Figura 16: Representação estrutural da [^{18}F]FDG	31

Figura 17: Síntese do [^{18}F]FDG	32
Figura 18: Esquema geral do protocolo usado no ICNAS para um estudo duplo no mesmo dia	35
Figura 19: Posicionamento da fonte radioativa selada de ^{22}Na para realização do controlo de qualidade do PET. (esquerda e centro) e da mesa para o teste de condicionamento do tubo (direita)	38
Figura 20: Protocolo de PET com [^{11}C]PiB no ICNAS	38
Figura 21: Acesso venoso.....	39
Figura 22: Exemplo do posicionamento de um utente para estudos cerebrais de PET/CT.....	40
Figura 23: Posicionamento da cabeça do doente.	40
Figura 24: Fase inicial da aquisição PET cerebral	41
Figura 25: Janelas da escolha do protocolo para a aquisição dinâmica PIB.	42
Figura 26: Protocolo de PET cerebral com [^{18}F]FDG no ICNAS.....	43
Figura 27: Imagem PET com [^{11}C]PiB (A e B) e com [^{18}F]FDG (C)	47
Figura 28: Imagem PET com [^{11}C]PiB (A e B) e com [^{18}F]FDG (C)	48
Figura 29: Imagem PET com [^{11}C]PiB (A e B) e com [^{18}F]FDG (C)	49
Figura 30: Imagem PET com [^{11}C]PiB (A e B) e com [^{18}F]FDG (C)	50

ISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

A β : Beta amiloide;

AA: Associação de Alzheimer
(*Alzheimer's Association*)

ADL: Atividades da vida diária
(*Activities of Daily Living*)

ADNI: Iniciativa de neuroimagem para a Doença de Alzheimer (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*)

AICD: domínio intracelular da APP

APDs: Fotodíodos de avalanche

ApoE4: Isoforma alélica $\epsilon 4$ do gene da apolipoproteína E;

APS: Associação Fisiátrica Americana (*American Psyatric Association*)

APP: Proteína precursora da amiloide (amyloide precursor protein)

ATP: Adenosina trifosfato

BGO: Germanato de Bismuto

BHE: Barreira hematocefálica

CID: Classificação internacional de doenças

CQ: Controlo De Qualidade

CT: Tomografia Computorizada
(*Computed Tomography*)

DA: Doença de Alzheimer;

DCL: Défice cognitivo ligeiro

DFT: Demência frontotemporal

DP: Doença de Parkinson

DN: Doença Neurodegenerativa

EADC: Consorcio Europeu para a DA (*European Alzheimer's Disease Consortium*)

ESTeS-C: Escola Superior de Tecnologias da Saúde de Coimbra

FOV: Campo de Visão (*Field of View*)

FWHM: Largura a meia altura
(Full Width at Half Maximum)

HPDs: Fotodíodos Híbridos

ICNAS: Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde

LCR: Líquido cefalorraquidiano

LOR: Linha de Resposta (*Line of Response*)

LSO: Ortosilicato de Lutécio dopado com Césio

LYSO: Ortosilicato de Lutécio e Ítrio dopado com Césio

MCNAS: Mestrado em Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde

MDS: Manual Diagnóstico e Estatística

NFTs: Emaranhados neurofibrilares

NIA: Instituto Nacional do Envelhecimento (*National Institute of Aging*)

OMS: Organização mundial de saúde

PET: Tomografia por Emissão de Positrões (*Positron Emission Tomography*)

PET/CT: Tomografia por Emissão de Positrões/Tomografia Computorizada (*Positron Emission Tomography/Computed Tomography*)

PMT: Tubo Fotomultiplicador

RM: Ressonância Magnética

ROI: Região de Interesse (*Region of Interest*)

SNC: Sistema Nervoso Central

SPECT: Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (*Single Photon Emission Computed Tomography*)

SUV: Valor padronizado de captação (*Standardized uptake value*)

UC: Universidade de Coimbra

UV: Ultravioleta

VOI: Volume de interesse

[¹¹C]PiB: "*Pittsburg compound B*" [*N-¹¹C-metil*]*2-(4'-metilaminofenil)-6-hidroxibenzotiazol*;

[¹⁸F]FDG: 2- [¹⁸F]fluoro-2-desoxi-D-glicose;

INTRODUÇÃO

Com os avanços da ciência e a melhoria das condições socioeconómicas cada vez mais uma faixa considerável da população alcança a idade da velhice. Todavia, o aumento da esperança de vida conduz frequentemente à perda progressiva das capacidades funcionais do cérebro e consequentemente à demência. [1] Depois dos 65 anos de idade, a prevalência de demência aumenta exponencialmente, duplicando a cada cinco anos. [2]

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência. É uma doença neurodegenerativa (DN), crónica e progressiva, que leva à perda de diversas capacidades cognitivas subordinadas às áreas cerebrais afetadas. [2], [3] O seu início insidioso complica, habitualmente, a perceção da instalação do quadro clínico. [2], [4]

A imagiologia médica, nomeadamente a técnica de tomografia por emissão de positrões (PET) permite obter informações funcionais sobre processos metabólicos do organismo que são relevantes para uma série de patologias do sistema nervoso central como a DA. Esta informação é obtida a partir da biodistribuição de radiofármacos baseados em radionuclídeos emissores de positrões (por exemplo, ¹⁸F, ¹¹C, ¹⁵O e ¹³N). [3]

O [N-Metil-¹¹C]2-(4'-metilaminofenil)-6-hidroxibenzotiazol (*Pittsburg Compound B*, [¹¹C]PiB), é um radiofármaco utilizado em PET, marcado com um isótopo radioativo do carbono (¹¹C). A avaliação da DA através da PET recorre à afinidade do [¹¹C]PiB pelas placas β amilóides (A β) presentes nesta patologia. Este diagnóstico pode ser suplementado pelo recurso à PET cerebral com 2-[¹⁸F]fluoro-2-desoxi-D-glicose ([¹⁸F]FDG) para imagiologia do metabolismo cerebral de glicose (que se encontra comprometido em situação de DA).

No que concerne à realidade portuguesa, o ICNAS, pelo seu carácter inovador e sua missão focada na investigação, associado ao facto de ter uma unidade de produção com ciclotrão no edifício, é o único local onde se realiza PET com [¹¹C]PiB. Um dos protocolos disponíveis consiste na aquisição de estudos de PET no mesmo dia, sequenciais, com [¹¹C]PiB

e [^{18}F]FDG, cujo objetivo é fornecer, em tempo útil, informação com mais confiança sobre a situação clínica de um indivíduo em contexto de DA. [3]

Na sequência da realização de um estágio complementar ao mestrado em Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (CNAS) realizado no Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS), da Universidade de Coimbra (UC), desenvolvi este relatório cujo interesse recai nos estudos supra mencionados.

De uma forma sumária, este relatório encontra-se dividido em cinco capítulos. O capítulo 1 faz um enquadramento deste trabalho e expõe as condições de realização do estágio, a instituição onde foi realizado, a equipa que tive a oportunidade de enquadrar, bem como o tipo de exames PET realizados e o equipamento PET utilizado. Seguidamente, no capítulo 2, são apresentados alguns conceitos de anatomia, fisiologia, princípios básicos dos estudos PET e descrição resumida da DA. O capítulo 3 consta numa pequena descrição sobre o papel da PET na avaliação da DA, que serve de intercalação ao capítulo 4 onde é desenvolvido o protocolo de aquisição do estudo combinado de PET com [^{11}C]PiB e [^{18}F]FDG realizado no ICNAS. Em forma de conclusão são apresentados 4 exemplos dos estudos [^{11}C]PiB, e alguns aspetos do protocolo são discutidos no capítulo 5.

1. ENQUADRAMENTO

1.1. ÂMBITO

O presente relatório de estágio enquadra-se no plano curricular do segundo ano do Mestrado CNAS lecionado na Escola Superior de Tecnologias da Saúde de Coimbra (ESTeS-C).

Este relatório surge com o culminar de um estágio com duração aproximada de 602 horas distribuídas em catorze meses (Fevereiro a Setembro de 2013 e Fevereiro a Julho de 2014), decorrido no Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS), da Universidade de Coimbra (UC), sob a orientação do Professor Doutor Antero Abrunhosa e coorientação do Professor Doutor Miguel Castelo Branco. O referido estágio incidiu na área de Tomografia por Emissão de Positrões/Tomografia Computadorizada (PET/CT), no piso -1, com especial foco nos estudos realizados para diagnóstico da DA nomeadamente, os estudos cerebrais com o composto de ^{11}C PiB e os estudos cerebrais sequenciais ^{11}C PiB e ^{18}F FDG.

1.2. OBJETIVO

O presente relatório, com o seu carácter de suporte escrito ao estágio supramencionado, tem como principal objetivo destacar o desenvolvimento da minha aprendizagem durante este período.

O objetivo principal é relatar uma das recentes atividades desenvolvidas pelo ICNAS na área de PET/CT num contexto de diagnóstico da DA que tive a oportunidade de acompanhar. Neste sentido, este relatório dará especial destaque aos exames PET de protocolo sequencial, no mesmo dia, com ^{11}C PiB e ^{18}F FDG. Será abordado de uma forma detalhada o procedimento interno do ICNAS para a sua realização com especial ênfase no protocolo técnico de aquisição PET. Numa perspetiva introdutória pretende-se também abordar, de uma forma sumária, os princípios teóricos subjacentes à realização deste tipo de exames PET. Este relatório tem também como objetivo apresentar uma discussão com base na minha análise técnica sobre o estudo combinado de PET com ^{11}C PiB e ^{18}F FDG na avaliação de DA.

1.3. INSTITUTO DE CIÊNCIAS NUCLEARES APLICADAS À SAÚDE

O ICNAS é uma unidade orgânica de investigação da UC, com carácter multidisciplinar que recorre às principais modalidades de imagem médica para aplicações biomédicas desde as ciências básicas e pré-clínica à clínica (figura 1).[3]



www.uc.pt/icnas

Figura 1: Edifício do Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde

O ICNAS colabora com uma vasta rede de parceiros nacionais e internacionais nas várias áreas da imagem médica. É um instituto com forte ligação à investigação básica desenvolvendo conhecimentos e competências variadas. Este possui valências que vão da medicina e biologia à engenharia, matemática, física, química e informática, entre outras. Realiza exames médicos especializados em neurologia, cardiologia e oncologia. As atividades do ICNAS incluem o desenvolvimento de novos traçadores e o apoio ao estudo e desenvolvimento de novas terapias e métodos de diagnóstico. Fisicamente encontra-se dividido nas suas principais áreas de atuação: a unidade de produção, que inclui o ciclotrão e o laboratório de radioquímica; a unidade de medicina nuclear, que se divide na área de PET e Medicina Nuclear Convencional e a unidade de radiologia representada pela Ressonância Magnética para humanos e para animais. Na figura 2 é possível ver exemplos dos equipamentos existentes. [3]



www.uc.pt/icnas

Figura 2: Equipamentos do ICNAS

1.3.1. DESCRIÇÃO DA EQUIPA

O diretor do ICNAS é o Professor Doutor Miguel de Sá e Sousa Castelo-Branco, Professor Associado da Faculdade de Medicina da UC. O cargo de subdiretor foi atribuído ao Professor Doutor João Manuel Carvalho Pedroso de Lima, Professor Associado Convidado da Faculdade de Medicina da UC.

De uma forma genérica, o ICNAS é constituído por uma equipa de secretariado, receção e apoio à administração constituída por 4 elementos. Uma equipa técnica onde integram elementos da área da medicina nuclear e da radiologia e perfazem um total de 8 técnicos, e uma equipa médica multidisciplinar. Existem também um grande conjunto de pessoas ligadas a diversos projetos de Investigação. Assim como são vários os elementos que integram a equipa do laboratório de radioquímica e ciclotrão.

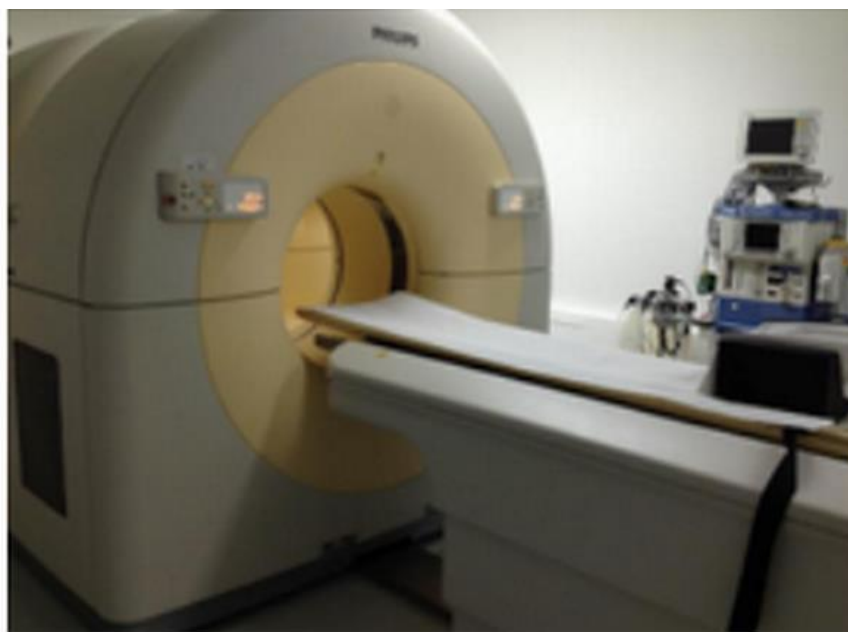
1.3.2. EXAMES PET REALIZADOS

Sendo o ICNAS uma instituição recente a par da grande variedade de exames de PET que podem ser realizados, utilizando uma grande variedade de radiotraçadores, durante o período de estágio foi possível efetuar os seguintes exames PET:

- PET ^{18}F -FDG + ^{11}C -PiB
- PET ^{18}F -FDG
- PET ^{11}C -PiB
- PET ^{68}Ga -DOTA-NOC
- PET ^{11}C -Raclopride
- PET ^{11}C -Flumazenil
- PET ^{18}F -Colina

1.3.3. SISTEMA PET/CT

O sistema de aquisição de imagens médicas integradas para diagnóstico através de tomografia computadorizada (CT) e PET instalado no ICNAS é o modelo da Philips Gemini GXL 16 (figura 3). [5]



Fornecido pelo ICNAS

Figura 3: Fotografia do equipamento existente no ICNAS - Philips Gemini GXL 16

Este sistema PET/CT é constituído por uma consola de execução de operações, um sistema de separação das *gantries* PET/CT, um sistema de *gantry* do PET, um sistema de *gantry* da CT e a mesa do utente. A consola de execução de operações é composta pelas estações de trabalho, pelos computadores e pelos dispositivos remotos utilizados para iniciar e controlar as aquisições de CT e de PET. A mesa do doente é utilizada para movimentar o doente através das *gantries* durante os procedimentos necessários para a aquisição de dados tanto em CT como em PET. [5]

2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

A DA é a patologia neurodegenerativa mais frequente associada à idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam numa demência e incapacitação progressiva.[1], [6]

A fisiopatologia das DNs, como a DA, ainda não é totalmente compreendida. Contudo são evidentes grandes avanços no conhecimento deste tipo de patologias, nomeadamente no conhecimento sobre proteínas intra e extra celulares tais como a beta-amiloide ($\text{A}\beta$), proteína tau e marcadores neuroinflamatórios que podem ter a sua função ou expressão alterada na DA ou em outras DNs. [6], [7]

Progressos recentes nas técnicas de PET e na tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) permitem a identificação não invasiva, *in vivo*, de alvos moleculares e processos fisiopatológicos do cérebro subjacentes a diversos transtornos psiquiátricos e neurológicos, nomeadamente na DA. [6], [7]

2.1. ANATOMIA E FISIOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O sistema nervoso central (SNC) descreve a morfologia e constituintes macroscópicos e microscópicos do cérebro e da medula espinal. O estudo morfológico da medula espinal e dos pares cranianos é da quase exclusiva competência da radiologia nomeadamente, da ressonância magnética (RM) A medicina nuclear nomeadamente a PET, é muito mais frequentemente associada ao estudo e investigação da fisiologia e fisiopatologia cerebral. [8] No âmbito deste relatório interessa destacar este último: o cérebro.

2.1.1. O CÉREBRO

O cérebro (figura 4) é a maior e mais evidente estrutura do encéfalo e constitui cerca de 80% da massa total deste. O cérebro divide-se em dois hemisférios cerebrais, o esquerdo e o direito, interligados entre si pelo corpo caloso, situado na parte inferior da fissura inter-hemisférica. [9]–[12] Cada hemisfério é revestido externamente por uma fina camada de substância cinzenta – o córtex cerebral - que contém os corpos celulares dos neurónios.

2.1.1.1. CÉLULAS DO SISTEMA NERVOSO

No sistema nervoso é possível identificar dois tipos de células: os neurónios e as células da glia. Os neurónios são as unidades estruturais fundamentais do sistema nervoso, enquanto as células da glia têm a função de sustentar, proteger, isolar e nutrir os neurónios. Estas células altamente especializadas geram impulsos bioelétricos e transmitem-nos de uma parte do corpo para outra. [9]–[12]

Os neurónios podem assumir mais do que uma forma e vários tamanhos, contudo, todos têm a mesma estrutura básica (figura 5). O neurónio é constituído pelo corpo celular, contendo o núcleo que, por sua vez, se encontra rodeado pelo citoplasma e organelos nele existentes. Dois tipos de prolongamentos estendem-se a partir do corpo celular: axónios e dendrites. [9]–[12]

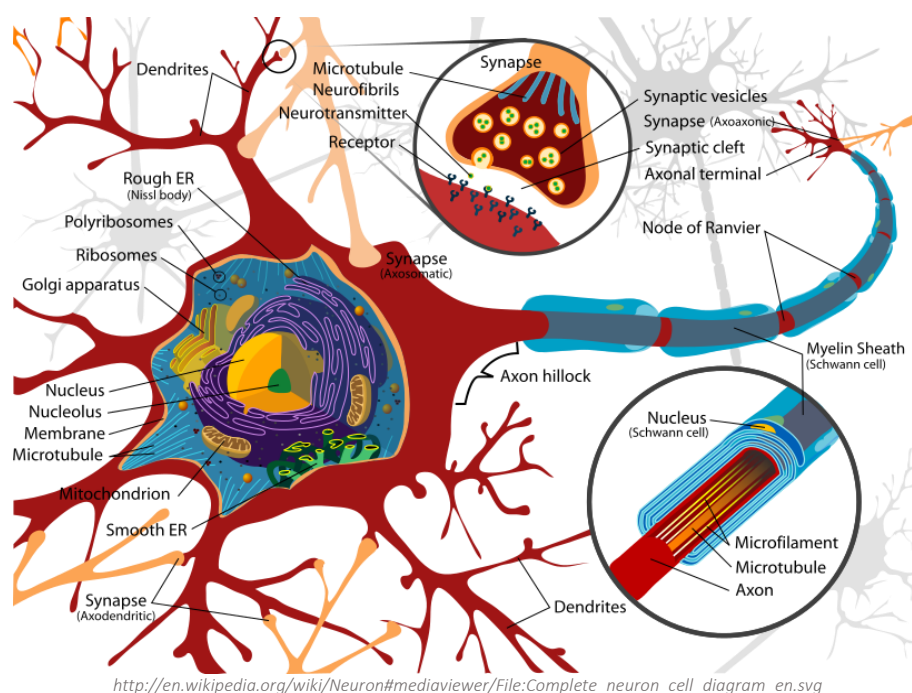


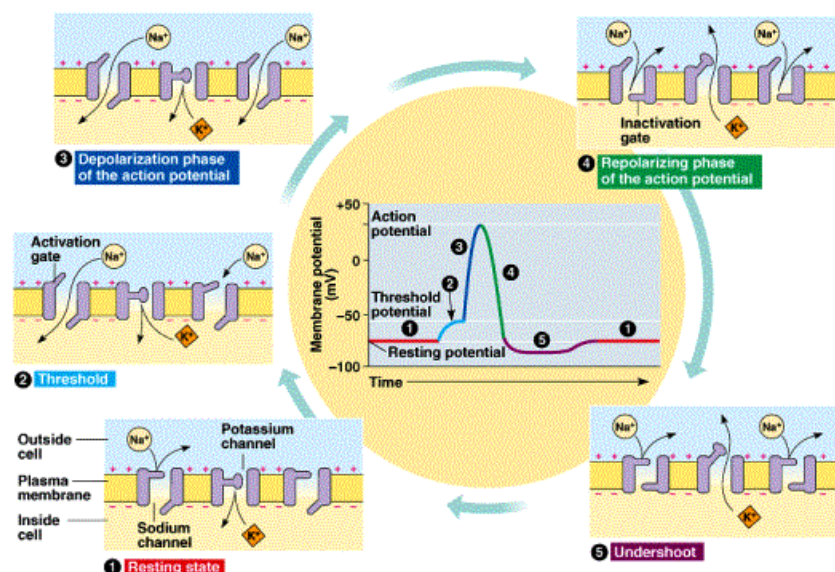
Figura 5: Representação esquemática da estrutura básica de um neurónio -

As dendrites são prolongamentos altamente ramificados que se vão afilando e que terminam em recetores sensoriais especializados (como os neurónios sensoriais primários) ou formam sinapses com neurónios vizinhos, dos quais recebem estímulos. Em geral, as dendrites são o principal meio de entrada de informação para dentro do neurónio, isto é, em direção ao corpo celular. [9]–[12]

Cada neurónio tem um único axónio que, de uma forma geral, transmite os impulsos para fora do corpo celular. Os axónios apresentam uma estrutura cilíndrica que pode medir até um metro de comprimento, terminando sobre outros neurónios ou órgãos efetores por meio de pequenos ramos que finalizam em pequenas dilatações chamadas botões terminais. [9]–[12]

2.1.1.2. POTENCIAL DE AÇÃO

As funções do sistema nervoso dependem de uma propriedade fundamental dos neurónios – excitabilidade - a qual está intimamente relacionada com as propriedades do seu estado de repouso. À semelhança de todas as células, o neurónio em repouso mantém um gradiente iónico através da sua membrana plasmática, criando desse modo um potencial elétrico. A diferença de potencial entre os meios intracelular e extracelular num neurónio típico é cerca de -70 milivolts. Este designa-se como potencial de repouso da membrana (figura 6). [9]–[12]



http://www.msdelasantina.com/Files%20AP/Ch%2048%20Neurons%2006_files/slide0078_image046.gif

Figura 6: Representação esquemática do potencial de ação de um neurónio

Nos neurónios, os principais responsáveis por este gradiente são o sódio (Na^+) e o potássio (K^+), que se encontram em maior concentração no meio extra e intracelular, respetivamente, pelo facto da membrana plasmática do neurónio transportar ativamente estes iões através da bomba sódio-potássio. Esta bomba consiste em várias membranas proteicas que transportam os iões Na^+ para o exterior da célula e os iões K^+ para o interior da

mesma, utilizando energia na forma de adenosina trifosfato (ATP). A proporção entre iões transportados pela bomba é 3 Na⁺: 2K⁺. Associado a este facto, a membrana é, em repouso, praticamente impermeável ao sódio, impedindo que este se desloque a favor do seu gradiente eletroquímico. Como a saída de Na⁺ não é acompanhada pela entrada de K⁺ na mesma proporção, o potencial de repouso da membrana é negativo, ou seja, a membrana está polarizada. Quando um neurónio é estimulado, a sua membrana torna-se mais permeável aos iões Na⁺ e, como tal, estes entram para dentro da célula a favor do gradiente eletroquímico. Consequentemente, ocorre uma alteração do potencial de membrana de -70 mV para +30 mV, ficando o neurónio num estado excitado. A este fenómeno dá-se o nome de despolarização da membrana. [9]–[12]

Uma onda de despolarização, conhecida como potencial de ação (figura 6), transmite-se então ao longo da membrana plasmática. Imediatamente após a despolarização dá-se o fenómeno de repolarização, em que a membrana retorna ao seu estado anterior. A repolarização da membrana é resultado de dois fatores: um súbito decréscimo na permeabilidade da membrana aos iões de Na⁺, que interrompe o seu influxo, e um rápido efluxo de iões K⁺. Quando um neurónio deixa de ser estimulado, a bomba de sódio-potássio rapidamente restabelece as concentrações intra e extracelulares de ambos os iões, preparando-o para um novo potencial de ação. [9]–[12]

2.1.1.3. SINAPSE

É por meio de impulsos nervosos, que são propagados através dos neurónios, que a informação chega e abandona o cérebro. Estes impulsos transmitem-se de um neurónio para outro mediante o espaço que separa os neurónios, a que se dá o nome de sinapse (figura 7). [9]–[12]

Existem dois tipos de sinapses: elétricas e químicas. As sinapses elétricas são, no que concerne à estrutura e função, mas simples, tendo lugar em locais especializados denominados *gap junctions*. As sinapses químicas, por sua vez, consistem num botão terminal (ou outro tipo de terminação axonal) do neurónio pré-sináptico (ou seja, aquele que transmite o impulso); num espaço entre os neurónios adjacentes – a fenda sináptica, e a

membrana da dendrite do neurónio pós-sináptico (ou seja, aquele que recebe o impulso). Uma única célula nervosa pode ter até 50000 sinapses. [9]–[12]

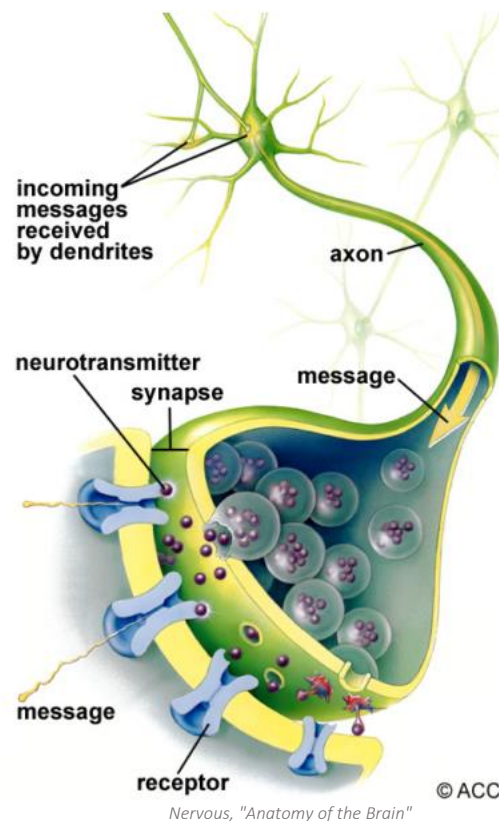


Figura 7: Representação esquemática da sinapse

Nas sinapses de origem química, quando o potencial de ação alcança o botão terminal, a despolarização da membrana plasmática do botão estimula um rápido influxo de iões de cálcio. Estes iões, por sua vez, estimulam a libertação, por exocitose, de substâncias químicas armazenadas em pequenas vesículas no botão terminal - os neurotransmissores. Os neurotransmissores são libertados para a fenda sináptica e posteriormente ligam-se aos recetores localizados na membrana do neurónio pós-sináptico. Na maioria dos casos, isto estimula um rápido aumento na permeabilidade da membrana do neurónio pós-sináptico aos iões de sódio e desencadeia um novo potencial de ação na célula pós-sináptica – sinapse excitatória. Também existe sinapses inibitórias caracterizadas pela inibição da transmissão do impulso nervoso por meio de neurotransmissores. É a soma de impulsos excitatórios e inibitórios que define se o neurónio pós-sináptico gera o potencial de ação ou não. [9]–[12]

Nas sinapses elétricas a corrente iónica é transferida diretamente de uma célula para outra, uma vez que os canais existentes nas *gap junctions* permitem a passagem direta dos

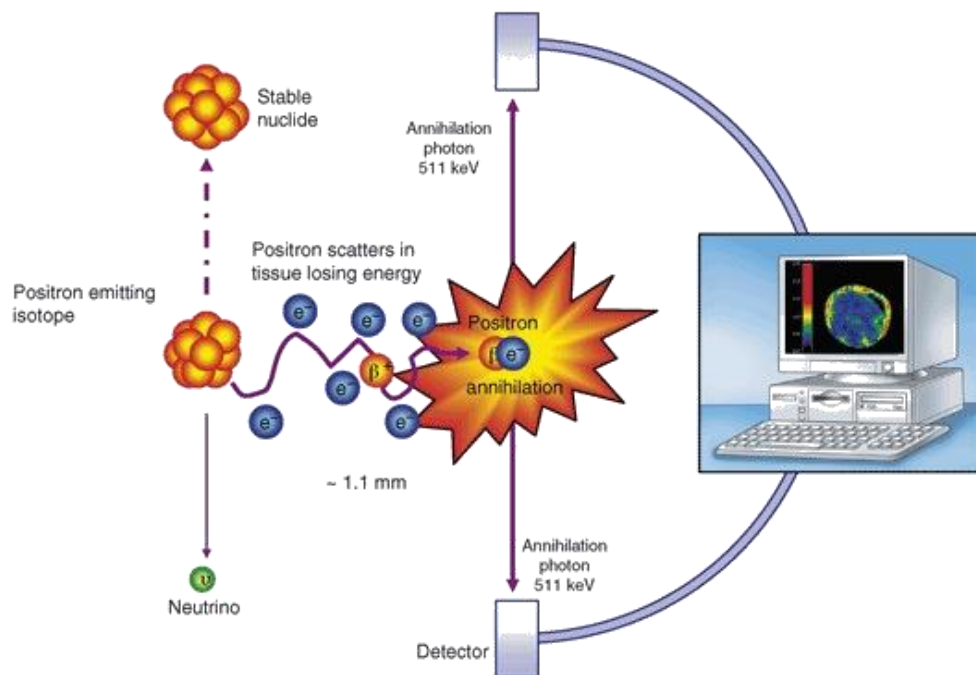
iões do citoplasma de uma célula para o citoplasma da outra. O que cria, instantaneamente, um potencial de ação no neurónio pós-sináptico. Deste modo, a transmissão da informação por meio de sinapses elétricas é manifestamente mais rápida relativamente às sinapses químicas. Porém, as sinapses de origem elétrica são utilizadas apenas no sentido de enviar sinais de despolarização; não possuindo a capacidade de produzir impulsos inibitórios ou de alterar as propriedades elétricas das células pós-sinápticas. A um aumento da ativação neuronal corresponde um consumo de glicose mais elevado, a qual é degradada preferencialmente em condições aeróbias. Como forma de responder a esta necessidade, as quantidades de oxigénio sanguíneo e, consequentemente, de oxihemoglobina, aumentam na região em causa. [9]–[12]

2.2. PRINCÍPIOS BÁSICOS DOS ESTUDOS PET

A imagem molecular, um campo em rápida expansão, abrange diversas técnicas que permitem a visualização de processos bioquímicos em organismos vivos. A PET é uma técnica de imagem molecular que permite visualizar, *in vivo*, a distribuição de um determinado marcador radioativo. A PET foi desenvolvida por *Edward Hoffman* e *Michael E. Phelps*, em 1973, na universidade de Washington e atualmente é usada, preferencialmente, para avaliação de patologias cerebrais, oncológicas e cardiovasculares. [13] É uma técnica imagiológica não invasiva, com elevada sensibilidade, que permite a deteção de radiotraçadores na ordem de grandeza do picomolar. [10], [14]

2.2.1. EQUIPAMENTOS PET

A câmara PET é constituída pelos módulos de deteção, que por sua vez são constituídos pelos tubos fotomultiplicadores e os cristais cintiladores. O funcionamento do tomógrafo PET assenta na deteção dos fotões resultantes do processo de aniquilação consequente à emissão de positrões. Ou seja, os fotões produzidos nos eventos de aniquilação que ocorrem no paciente (após a administração de um radiofármaco que é captado no local do organismo para a qual a molécula tem uma afinidade) e o abandonam são detetados individualmente por um conjunto de detetores distintos, posicionados usualmente em círculo, em torno do paciente (figura 8). [8], [14], [15]



http://doginstructions.com/wp-content/uploads/2014/07/positron-emission-tomographypositron_emmission_tomographyjpg-o15ogvmv.jpg

Figura 8: Princípio de aquisição PET

O radiofármaco contém um radionuclídeo que no decaimento emite um pósitron (β^+). Pósitrons são partículas de vida curta que têm a mesma massa que os elétrons, mas carga oposta. São criados durante o decaimento de isótopos instáveis, rico em prótons, e o processo envolve a transformação de um próton num neutrão no interior do núcleo. [10], [14]–[16]

O pósitron emitido irá viajar uma pequena distância no tecido até que se aniquila com um elétron do meio. A energia associada à massa do pósitron e do elétron é dividida de forma igual entre os dois fótons gerados que são emitidos num mesmo sentido mas em direções opostas, formando entre eles um ângulo de aproximadamente 180° (como a colisão entre o electrão e o pósitron se dá em movimento, o ângulo entre os dois fótons varia entre $180^\circ \pm 0,25^\circ$) e possuindo, cada um deles, uma energia de 511keV (figura 8). O facto de não existir colinearidade absoluta entre os dois fótons e a distância percorrida antes da aniquilação limitam a resolução intrínseca máxima que se pode obter por esta técnica a algumas décimas de milímetro. [8], [15]

2.2.1.1. PET/CT

Os avanços mais recentes verificaram-se em situações de integração direta da capacidade do CT com tomógrafos PET. Num equipamento PET/CT os tomógrafos PET e CT estão separados mas alojados no mesmo equipamento com uma única cama para o doente e uma só estação de recolha de dados. A CT encontra-se geralmente na parte dianteira da *gantry* e a PET na parte posterior. A CT pode ser dual ou multicortes, com modos de aquisição axial ou helicoidal e com diferentes velocidades. Vários estudos têm demonstrado que sistemas PET/CT são mais exatos na localização e caracterização de lesões que sistemas PET e CT isolados ou interpretados lado a lado ou, ainda, utilizando programas de fusão de ambos os estudos. Adicionalmente, as imagens anatómicas permitem a correção da atenuação que os fótons de 511 KeV sofrem ao interagirem com os tecidos localizados entre o local de emissão e o detetor, melhorando significativamente a qualidade das imagens PET. [10], [16]

A PET/CT é uma técnica híbrida de diagnóstico de medicina molecular que se traduz em imagens funcionais, tal e qual o equipamento PET convencional, associadas a referências anatómicas, provenientes da CT. A combinação destas duas modalidades permite um diagnóstico de elevada sensibilidade e especificidade. Após a reconstrução as imagens PET e CT são combinadas numa só [8]

2.2.1.2. ELEMENTOS DE DETEÇÃO

Um conjunto de pequenos cristais de cintilação e acoplados a tubos fotomultiplicadores (PMTs) formam os elementos de deteção de uma câmara PET.

Um material capaz de absorver radiação ionizante, como fótons γ ou X, ou partículas carregadas, e converter uma fração da energia absorvida em fótons visíveis ou ultravioleta (UV) com uma duração típica de micro ou nano segundos é denominado de cintilador. Este tipo de material permite a obtenção de um impulso luminoso, cuja intensidade é proporcional à energia depositada no cintilador pela radiação ionizante, e que posteriormente pode ser detetado por um fotodetetor e convertido num sinal elétrico por um tubo fotomultiplicador. Após a ampliação do pulso, por um amplificador linear, ordenado por um analisador de altura de pulso (PHA) e, em seguida registado é possível obter uma contagem. As saídas dos tubos

vão alimentar um sistema complexo de análise, discriminação e processamento que vai fornecer, no final, a imagem tomográfica. [10], [15]

Os fotodetetores mais utilizados em PET são os Tubos Fotomultiplicadores, os Fotodíodos Híbridos (HPDs) e os Fotodíodos de Avalanche (APDs). Têm em comum o facto de transformarem um impulso luminoso num sinal elétrico mensurável, mas fazem-no de formas distintas. Os PMTs são dispositivos que convertem luz num sinal elétrico e amplificam esse sinal através da emissão de eletrões secundários. [10], [15]

Os cintiladores utilizados podem ser líquidos ou sólidos, orgânicos ou inorgânicos, cristalinos ou não-cristalinos. Para a deteção de fótons γ ou X, tais como os fótons γ de 511 KeV usados em PET, por norma são usados cintiladores inorgânicos monocristalinos, devido à sua elevada densidade e número atómico, o que lhes confere uma boa eficiência de deteção.

No caso da PET, os dois principais processos de interação dos fótons de 511KeV com o cristal de cintilação são o efeito fotoelétrico e o efeito de *Compton*. Consequentemente, de entre as propriedades físicas que um cintilador ideal deve possuir destacam-se uma elevada eficiência de deteção de fótons γ , o que requer um elevado número atómico para uma elevada secção eficaz fotoelétrica, e uma elevada densidade para uma elevada secção eficaz de *Compton*. Por forma a permitir um tempo de coincidência baixo e uma boa frequência de contagem, é necessário uma que o tempo de decaimento do cristal seja baixo.

Por outro lado é ainda de referir que uma boa saída de luz permite que um elevado número de elementos cristalinos sejam acoplados a um único fotodetetor e que uma boa resolução de energia permite uma identificação mais clara dos eventos. Neste sentido sabe-se que a transmissão dos impulsos luminosos do cintilador para o fotodetetor é tanto melhor quanto mais próximo forem o índice de refração do material cintilador e a janela de entrada do fotodetetor.

Tendo em conta estes fatores, o cristal cintilador tradicionalmente mais utilizado em PET o germanato de bismuto (BGO) apresenta clara vantagem em relação ao NaI utilizado nas câmaras gama mas tem, como desvantagem, um elevado tempo de decaimento (na ordem

dos 300 ns) o que limita a resolução temporal das coincidências. Por esse motivo, foram desenvolvidos outros cristais como o ortosilicato de lutécio dopado com cério (LSO) que oferece uma melhor combinação de propriedades para utilização em PET nomeadamente um tempo de decaimento de 40 ns. Recentemente, foi também desenvolvido o cristal ortosilicato de lutécio e ítrio dopado com cério (LYSO), uma variante do LSO em que alguns átomos do lutécio são substituídos por ítrio. No caso do tomógrafo do ICNAS o cristal é o oxiortosilicato de gadolínio (GSO) com propriedades semelhantes ao LSO e um bom equilíbrio entre as principais características físicas. A tabela 1 resume as principais características dos cristais de cintilação utilizados em PET. [10], [15], [16]

Tabela 1: Características dos cristais de cintilação para PET

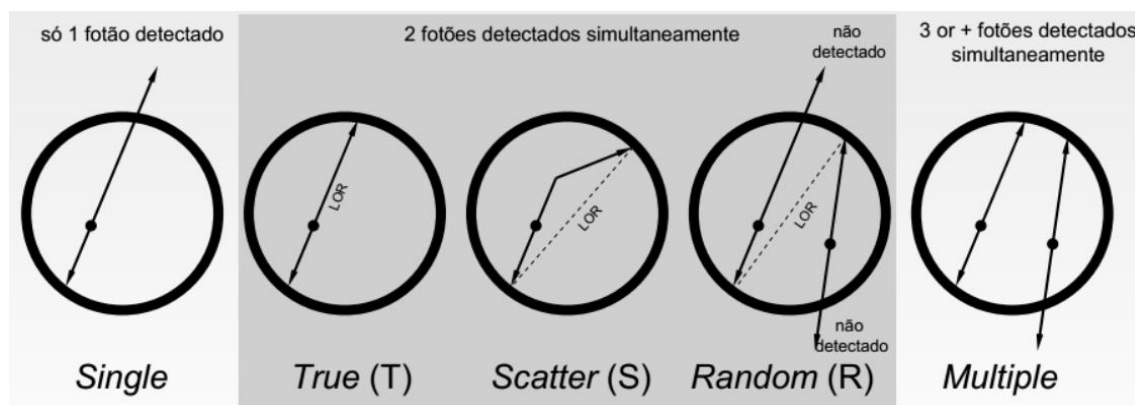
	NaI	BGO	LSO	GSO
	NaI(Tl)	$\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$	$\text{Lu}_2\text{SiO}_5:\text{Ce}$	$\text{Gd}_2\text{SiO}_5:\text{Ce}$
Density (g/cm^3)	3.7	7.1	7.4	6.7
Effective Z	51	75	65	59
Atten. length at 511 keV (mm)	29.1	10.4	11.4	14.1
Light yield (photons/MeV)	41000	9000	26000	8000
Decay time (ns)	230	300	40	60
Emission (nm)	410	480	420	440

S.I. Ziegler / Nuclear Physics A 752 (2005) 679c–687c

2.2.1.3. CLASSIFICAÇÃO DE COINCIDÊNCIAS

A deteção de um fóton gama por um detetor é designado por evento único. Quando ambos os fótons atingem dois detetores do sistema PET dentro de um intervalo de tempo pré-definido e muito curto, na ordem dos nanosegundos (a janela temporal) ocorre um evento de "coincidência". A linha que une dois fótons detetados em coincidência define a linha de resposta (LOR - *Line-of-Response*) e pode ser usada para localizar a reação de aniquilação, local que se aproxima do ponto onde o positrão foi emitido.[8] Se o intervalo de tempo que separa dois acontecimentos for superior a uma janela temporal pré-definida, os fótons são considerados *não coincidentes*. [8], [15]

Devido aos diferentes tipos de interações possíveis na PET, as coincidências registadas podem ser classificadas de diferentes formas (figura 9). Se os dois fótons detetados tiverem origem na mesma reação de aniquilação e não interagirem com o meio, o evento designa-se coincidência verdadeira e o local de aniquilação encontrar-se-á na linha de resposta. A cada LOR registada está associada informação acerca da origem da radiação e, consequentemente, da localização do radiofármaco. Cada região que contenha radiofármaco constitui uma fonte de LORs e o número de coincidências verdadeiras/LORs é proporcional à concentração do radiofármaco nesse local. [8], [15]



http://fisica.uc.pt/data/20082009/apontamentos/apnt_187_24.pdf

Figura 9: Tipos de eventos detetados na PET

Nem todos os pares de eventos coincidentes são eventos verdadeiros. Existe uma percentagem de eventos resultantes de outros fenómenos físicos que apesar de preencherem os requisitos necessários para que sejam considerados eventos verdadeiros não o são. Estes eventos contribuem para o ruído estatístico e para a diminuição do contraste nas imagens resultantes. Nesta medida, são adotadas uma série de correções de forma a atenuar estes efeitos. [8], [15]

Se os fótons tiverem origem na mesma reação de aniquilação, e se um deles tiver interagido com os tecidos envolventes, a LOR não atravessará o local de aniquilação e o evento é denominado coincidência dispersa. A probabilidade de interação dos fótons de 511 KeV com os tecidos envolventes depende do volume e das propriedades destes (sobretudo da densidade). [8], [15]

Se os fótons tiverem origem em aniquilações diferentes, o par detetado definirá uma linha de resposta errada, resultando num evento designado por coincidência aleatória. A

probabilidade de ocorrência da coincidência aleatória depende dos mesmos parâmetros que a dispersa, mas também da taxa de contagens de fótons detetados pelo sistema e da janela temporal. Regiões onde existem maior concentração de radiofármaco possuem maior probabilidade de ocorrência de coincidências aleatórias, o que leva a uma estimativa maior da concentração do mesmo nessas regiões. A taxa de eventos verdadeiros é dada pela taxa de eventos totais, subtraindo a taxa de eventos dispersos e a de eventos aleatórios.[8], [15]

2.2.1.4. AQUISIÇÃO 2D E 3D

Existem dois tipos de aquisição: modo 2D e modo 3D (figura 10). O modo 2D, no qual os anéis do tomógrafo se encontram separados por septos de uma liga de chumbo-tungsténio, só permite que sejam detetadas coincidências dentro do mesmo anel. Por sua vez, o modo 3D (sem septos) permitem coincidências “cruzadas” entre os diferentes anéis e, apesar de necessitar de correções obrigatórias e de o excesso de radiação dispersa poder provocar a degradação do contraste da imagem, é cinco vezes mais sensível. Tal facto pode trazer melhorias tanto a nível da estatística de contagens como ao nível do tempo necessário para a realização do exame ou ainda ao nível da dosimetria para o indivíduo (pode-se dar uma atividade mais baixa). Nos tomógrafos PET é feita uma colimação eletrónica que vai levar a uma maior sensibilidade e a uma maior resolução espacial. [8], [15], [16]



[https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/12249/1/Relat%C3%](https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/12249/1/Relat%C3%B3rio%20de%20Projecto%20de%20Eng.%20Biom%C3%A9dica%20de%20CI%3A1udia%20Ferreira.pdf)

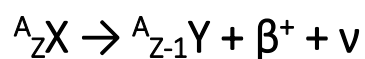
[B3rio%20de%20Projecto%20de%20Eng.%20Biom%C3%A9dica%20de%20CI%3A1udia%20Ferreira.pdf](https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/12249/1/Relat%C3%B3rio%20de%20Projecto%20de%20Eng.%20Biom%C3%A9dica%20de%20CI%3A1udia%20Ferreira.pdf)

Figura 10: Esquema dos modos de aquisição 2D (A) e 3D (B)

2.2.2. RADIOFÁRMACOS PET

As imagens de MN são obtidas através da detecção de fótons emitidos pelo radiotraçador utilizado. A qualidade e quantidade de uma emissão traduz as interações bioquímicas que nos revelam mecanismos moleculares cujas alterações são responsáveis por um determinado sinal. Este sinal traduz um diagnóstico, um estadiamento, uma resposta terapêutica ou um efeito acessório. [8], [17]

Os radiofármacos em PET são marcados com radionuclídeos emissores de positrões, os quais apresentam no seu núcleo um número de neutrões e prótons que não corresponde a uma configuração estável, vindo a decair por uma transformação isobárica a que se dá o nome de Decaimento β^+ . Num Decaimento β^+ um próton é convertido num neutrão, com a libertação de um positrão (elétron com carga positiva) e de um neutrino. O decaimento por emissão de positrão pode ser descrito pela seguinte equação,



onde, o radionuclídeo pai ${}^A_Z\text{X}$ decai para o nuclídeo filho ${}^A_{Z-1}\text{Y}$, com a subsequente emissão de um positrão (β^+) e de um neutrino (ν).

Os processos de decaimento não são acontecimentos certos mas sim fenómenos probabilísticos, com uma determinada probabilidade de ocorrência, o que nos permite calcular uma semivida que é característica de cada radionuclídeo. [8]

2.2.3. PROCESSAMENTO DE DADOS

Depois dos eventos de aniquilação serem detetados, os dados são transformados em coordenadas geométricas para cada evento de aniquilação e são armazenados na memória do computador. Isto permite a aquisição simultânea de dados, que são usados para reconstruir imagens em planos diversos, a partir da reconstrução tomográfica. Os eventos de coincidência formam os dados brutos utilizados para reconstruir imagens de PET. Os eventos de coincidência registados podem ser agrupados num conjunto de projeções adquiridas, chamado sinograma, que pode ser uma tabela, ou ainda, uma representação gráfica das LORs

registradas. Cada linha e coluna do sinograma representam, respetivamente, a posição angular do plano detetor e a posição radial do evento ao longo do plano detetor. Durante a reconstrução da imagem retroprojetada, os dados adquiridos e armazenados nos sinogramas são recuperados e processados para fornecerem uma imagem do objeto. Os dados em modo 3D são mais complexos e, geralmente, são reamostrados em formato 2D para a reconstrução. [8]

Várias correções são essenciais para garantir a qualidade das imagens reconstruídas. Nomeadamente de correção de decaimento, de atenuação e dispersão (para reduzir os efeitos resultantes da interação dos fótons de 511 KeV com os tecidos) de eventos de coincidência aleatórios (que alocam erroneamente as origens das aniquilações) além de outras de menor impacto. Normalizações também devem ser realizadas para compensar a resposta não uniforme do sistema de formação de imagem. Algumas dessas correções são implementadas no *hardware*, enquanto outras são executadas via *software*, podendo ser incorporadas no próprio algoritmo de reconstrução. É essencial que testes de calibração e controlo de qualidade sejam executados periodicamente, para garantir a fiabilidade e a qualidade dos resultados, em especial se o estudo for realizado com objetivos de quantificação. [8]

O parâmetro quantitativo na distinção entre lesões malignas e lesões benignas é designado por valor padronizado de captação (SUV), e é dado pelo quociente entre a quantidade de radiofármaco existente num determinado volume em análise e a atividade total administrada ao doente, tendo em conta o seu peso. [8], [18]

2.3. DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA e demências relacionadas constituem um importante problema de saúde pública devido a uma população cada vez mais envelhecida, como consequência da melhoria geral da assistência médica e mudanças demográficas. Estima-se que, em 2010, existiam 5 milhões de pessoas com demência, na Europa. [4], [19]

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define demência como sendo um síndrome que afeta a memória, o pensamento, o comportamento e a capacidade de realizar atividades quotidianas - geralmente de natureza crônica ou progressiva. [20]

Segundo a *Sociedade Portuguesa de familiares e amigos de doentes de Alzheimer*, DA é a forma mais comum de demência, constituindo cerca de 50% a 70% de todos os casos. A DA caracteriza-se pela deterioração global, progressiva e irreversível de diversas funções cognitivas (memória, atenção, concentração, linguagem, pensamento, entre outras).[21]

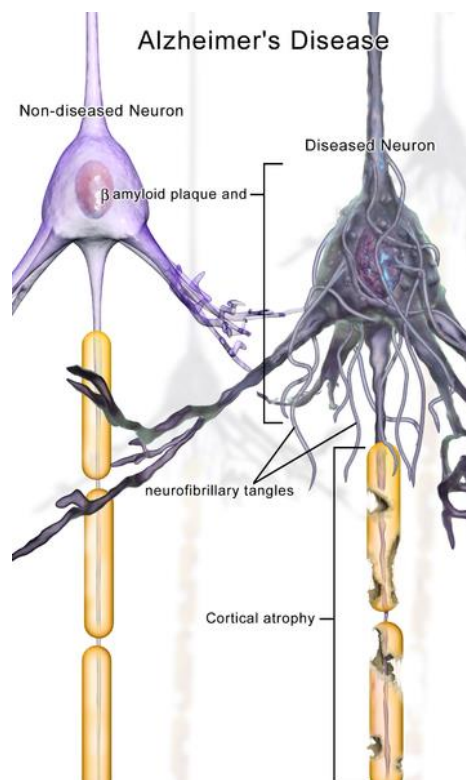
Alois Alzheimer, neuropatologista alemão, em 1906 descreveu pela primeira vez a base histopatológica da DA onde verificou a existência de novos neurofibrilares no interior dos neurotúbulos (atualmente associados à mutação da proteína tau), assim como a existência de placas senis, hoje identificadas como agregados de proteína Aβ. Ambas as evidências patológicas num doente com severas perturbações neurocognitivas e na ausência de evidência de compromisso ou lesão intravascular permitiram a *Alois Alzheimer*, caracterizar este quadro clínico como distinto de outras patologias orgânicas do cérebro. [6], [21], [22]

2.3.1. FISOPATOLOGIA

De um ponto de vista macroscópico, a DA caracteriza-se pela atrofia do hipocampo e do córtex cerebral, com envolvimento primário do córtex de associação frontotemporal. Esta atrofia está associada à dilatação simétrica dos ventrículos laterais especialmente do corno temporal. Estes achados são mais evidentes que os esperados tendo em conta a idade. [22]–[25]

Microscopicamente, as características neuropatológicas da DA são: a presença de placas extracelulares de $\text{A}\beta$; os emaranhados neurofibrilares (*neurofibrillary tangles* - NFTs) intracelulares; e uma extensa perda neuronal (figura 11). Verificam-se também outras lesões microscópicas muito discretas, nomeadamente, a degeneração granulovacuolar e os corpos de *Hirano*. [23], [25], [26]

A proteína $\text{A}\beta$, que compõe as placas $\text{A}\beta$ características da DA, surge quando a respetiva proteína precursora (*Amyloid Precursor Protein* ou APP) se divide pela ação da β -secretase e pela γ -secretase. A γ -secretase divide o APP em AICD (domínio intracelular da APP) e em $\text{A}\beta$. Estas placas estão mais uniformemente distribuídas pelo córtex, com envolvimento relativamente leve da formação do hipocampo. [6], [27]–[29]



http://en.wikipedia.org/wiki/Biochemistry_of_Alzheimer's_disease

Figura 11: Comparação entre um neurónio normal e um neurónio característico da DA

Estas placas estão presentes em quantidade moderada a frequente na matéria cinzenta cortical em todos os casos de DA e surgem muitos antes da ocorrência de demência. Por outro lado não são encontradas em casos de demência fronto-temporal ou demência vascular. [30]

Os NFTs são alterações intracelulares verificadas no citoplasma dos neurónios e, segundo a análise bioquímica, formam-se pela acumulação da proteína *Tau* cuja função é estabilizar os microtúbulos dos axónios (estruturas responsáveis pela formação e manutenção dos contactos interneuronais). Essas funções são alteradas quando a proteína *tau* é modificada pela adição anormal de fósforo no processo de fosforilação. Assim sendo o substrato básico dos novelos neurofibrilares é a proteína tau hiperfosforilada. Na DA geralmente os NFTs encontram-se nos neurónios do córtex cerebral, mais frequentemente e em maior quantidade, nas estruturas do lobo temporal, medial e lateral, e em menor extensão nos lobos frontal, parietal e occipital. Nos neurónios piramidais do córtex cerebral têm, frequentemente, o formato de “chama de vela”. [6], [27]–[29]

Em suma, esta doença apresenta características de doença inflamatória crónica provocada pela formação de placas A β no córtex cerebral, NFTs localizadas nas dilatações axonais das fibras nervosas e degenerescência do corpo celular dos neurónios. A presença da ligação da apolipoproteína-E à proteína β -amilóide é observada nas placas amilóides. A hiperfosforilação da proteína Tau por parte da apolipoproteína-E desencadeia importantes alterações na formação dos microtúbulos dos neurónios, entrelaçando-se e formando emaranhados de neurofibrilhas responsáveis pelo deficiente funcionamento das células neuronais. [3]

2.3.2. CONSUMO DE GLICOSE

Como é amplamente conhecido, o cérebro é um órgão que metaboliza grandes quantidades de glicose de forma a produzir as quantidades de energia celular necessária ao seu funcionamento, na forma de adenosina trifosfato (ATP). Apesar das elevadas necessidades energéticas, este apresenta uma capacidade reduzida de utilizar substratos para produção de energia e confia inteiramente na circulação da glicose para suprimir as suas necessidades e energia, o que na ausência desta pode resultar no comprometimento cognitivo. [18], [31]

Para além da relação lógica de que a perda bruta de células cerebrais conduz a uma diminuição do metabolismo da glicose por parte do cérebro nas áreas afetadas, estudos

imagiológicos mostram a diminuição do metabolismo de glicose pelo cérebro no início da DA, antes mesmo de sintomas clínicos. Esta diminuição do metabolismo da glicose piora com o desenvolvimento da DA. Estudos demonstram que o metabolismo de glicose diminui 17%-24% em doentes com DA, quando comparados com controlos da mesma idade, nomeadamente em localizações como o córtex cingulado, parietal temporal e pré-frontal (regiões responsáveis pela memória e pensamento cognitivo). Este padrão imagiológico é reproduzível e relaciona-se com a densidade de placas A β e défices cognitivos em fases mais avançadas da DA. [18], [31], [32]

De notar que a diminuição do metabolismo cerebral da glicose pode não ser apenas resultado de perda de células cerebrais, uma vez que ocorre em pacientes assintomáticos com risco para DA, tais como pacientes homozigotos para a variante epsilon 4 do gene da apolipoproteína E (ApoE4), um fator de risco genético para a DA, bem como noutras formas hereditárias da DA. [18], [31]

Tendo em conta que a diminuição do metabolismo cerebral da glicose ocorre antes de ocorrer outras alterações clínicas e patológicas, é pouco provável que seja apenas devido à perda bruta de células observada na DA. Em estudos de imagem que envolvem portadores ApoE4, onde não havia sinais de comprometimento cognitivo, a diminuição do metabolismo da glicose cerebral foi detetada nas mesmas áreas do cérebro que indivíduos mais velhos com DA. [18], [31]

2.3.3. PREVALÊNCIA

A taxa de prevalência da demência aumenta com a idade. A nível mundial, a demência afeta 1 em cada 80 mulheres, com idades compreendidas entre os 65 e 69 anos, sendo que no caso dos homens a proporção é de 1 em cada 60. Nas idades acima dos 85 anos, para ambos os sexos, a demência afeta aproximadamente 1 em cada 4 pessoas.[21]

Em 2005, *Ferri e colaboradores* apresentaram no seu artigo uma previsão global de cerca de 81,1 milhões de pessoas com demência. No que concerne às taxas de prevalência e de incidência de DA segundo a idade, Kukull e colaboradores em 2002, afirmaram que estas taxas aumentam exponencialmente com a idade: passam de 2,8 por 1000 pessoas-ano no

grupo etário 65-69 anos, para 56,1 por 1000 pessoas-ano na faixa etária acima de 90 anos. [23]

A DA reduz substancialmente a esperança média de vida e aumenta a probabilidade de dependência pós manifestação da doença. Os tempos de sobrevida após o diagnóstico rodam 8,3 anos para os indivíduos diagnosticados com DA e idade igual ou superior a 65 anos; e de 3,4 anos para as pessoas com diagnóstico de DA com idade igual ou superior a 90 anos. Arrighi e seus colaboradores, em 2010, mostram que aos 80 anos é esperado que 100 % dos pacientes com DA previamente diagnosticada morram, comparando com 30% de pessoas sem diagnóstico de DA. De uma forma geral a DA leva invariavelmente à morte, normalmente entre 7 a 10 anos após o diagnóstico.[23], [30]

No que respeita ao fator de morbilidade e acompanhamento medico, 75% dos pacientes aos 80 anos, com diagnóstico prévio de DA, e 4% da população geral encontra-se com esta dependência. [23]

No panorama nacional, em 2011 a Direcção-Geral de Saúde refere que o defeito cognitivo e a demência são situações de elevada prevalência em termos mundiais, e que no caso particular de Portugal, a prevalência encontrada de defeito cognitivo foi de 12,3% e a prevalência de demência 2,7% entre os 55 e os 79 anos de idade, e será certamente superior nos mais idosos. [33]

2.3.4. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico da doença de Alzheimer (AD) é baseado numa combinação de várias avaliações, tais como história clínica, avaliação neurológica e investigações psiquiátricas, neuroimagem e testes cognitivos. No entanto, o diagnóstico definitivo de DA só pode ser alcançado após exame neuropatológico *post mortem*. [34]–[37]

De acordo com a Associação de Alzheimer e o Instituto Nacional do Envelhecimento dos Estados Unidos (AA-NIA do inglês *Alzheimer's Association and National Institute of Aging*) a DA foi inicialmente definida como um estado único e indivíduos que não apresentavam sintomas eram classificados como não tendo DA. Esta definição original contemplava apenas

os estados mais tardios e atualmente a DA pode ser classificada em três fases diferentes: pré-clínica, défice cognitivo ligeiro (DCL) e demência causada pela DA. O Diagnóstico DA definitivo requer confirmação das características anteriormente referidas (as placas A β e os NFTs) *post-mortem*. [35], [36], [38]

O diagnóstico clínico de demência causada pela DA pode aproximar-se de uma taxa de precisão de 95%, e é tanto melhor quanto maior for a experiência do médico e o tempo e intensidade do acompanhamento do doente. Segundo um estudo feito por Mayeux e colaboradores, em 2011, fora dos centros especializados, a DA é diagnosticada corretamente em cerca de 50% dos indivíduos afetados. Este diagnóstico torna-se difícil por causa da presença frequente, em adultos mais velhos, de co-morbididades que podem contribuir para o prejuízo cognitivo manifestando-se de uma forma muito semelhante à DA. [23]

Os critérios de diagnóstico internacionais mais utilizados na demência são os propostos na 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatística (MDS) da Sociedade Fisiátrica Americana (APS - do inglês *American Psychiatric Association*), de 2000, e os definidos na Classificação Internacional de Doenças (*International Classification of Diseases*) pela OMS em 1933 – critérios CID. De acordo com a classificação APS, a demência define-se como o desenvolvimento de défices cognitivos múltiplos que incluem obrigatoriamente um compromisso da memória recente e, pelo menos, mais uma perturbação cognitiva (afasia, apraxia, agnosia ou perturbação na capacidade executiva). Estes devem ser suficientemente graves para terem repercussão funcional e representar um declínio em relação a um nível prévio de funcionamento e ocorrer na ausência de síndrome confusional. Os critérios da CID são mais restritos, nomeadamente porque exigem que os défices cognitivos estejam presentes há pelo menos 6 meses, e requerem uma alteração no pensamento abstrato [38], [39]

Em 2007, Dubois e colaboradores propuseram um princípio fundamental para o diagnóstico da DA que se baseia na presença de distúrbios de memória episódica que em conjunto com os biomarcadores positivos leva ao diagnóstico de DA. Para cumprir os critérios para provável DA, o utente deve manifestar a presença de pelo menos um dos critérios de biomarcadores de apoio e deve haver um défice de memória episódica dentro de condições de teste (critério A do diagnóstico). A presença de uma pegada biológica da doença é

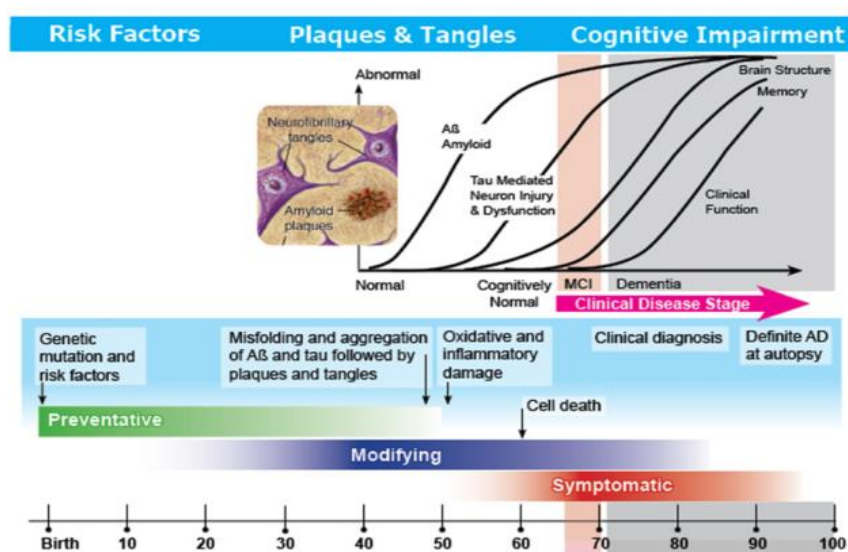
estabelecida ou pelo critério B (imagem estrutural), critério C (líquido cefalorraquidiano), critério D (imagem molecular), ou critério E (mutação dominante no seio da família imediata). Para além da incorporação de biomarcadores, duas novidades relevantes caracterizam os critérios Dubois: (1) a presença de um défice de memória progressiva, é considerada suficiente para fazer o diagnóstico da DA ; (2) o comprometimento da memória declarativa necessário para o diagnóstico é do "tipo lobo temporal medial". [23]

Os critérios anteriormente descritos, de uma forma geral, requerem a presença de demência, ou seja, o indivíduo apresenta défices da memória e de outras funções cognitivas, que representem declínio em relação a um nível prévio, e interfiram nas atividades da vida diária (ADL do inglês *Activities of Daily Living*).[4]

Neste sentido, alguns investigadores tentaram desenvolver critérios para um diagnóstico anterior à demência. Por definição o DCL caracteriza-se pelo comprometimento cognitivo ligeiro (ou seja são verificadas alterações na avaliação neuropsicológica) mas verifica-se um estado de normalidade nas ADL. Para o diagnóstico clínico de DCL existem diversos critérios, nomeadamente os propostos pelo Consorcio Europeu para a DA (EADC do inglês *European Alzheimer's Disease Consortium*) ou os mais recentes do AA-NIA. Este estado verifica-se não só na DA mas também noutras demências e em indivíduos com causas degenerativas do comprometimento cognitivo e foi inicialmente descrito por Petersen e colaboradores. [4], [23], [40]

Há autores que defendem que este é mais um estado evolutivo de demência ou que indivíduos diagnosticados com DCL podem manter-se estáveis durante muitos anos. Contudo, cerca de 10 a 15% dos indivíduos com DCL desenvolvem DA num ano. É portanto um conceito insatisfatório, muitas vezes porque é verificado que indivíduos sem alterações evidentes na avaliação psicológica, mas com queixas cognitivas e que também evoluem para demência. Com todas as limitações e discordâncias que possam existir ainda à volta deste conceito, os estudos desenvolvidos nestes indivíduos tem permitido uma melhor compreensão da fase inicial da DA e contribuído para o desenho de novos critérios. Critérios estes que ainda contribuem numa perspetiva mais de investigação do que diagnóstico. [4], [23], [40]

Em 2011, o grupo de trabalho do AA-NIA publicou recomendações sobre a definição dos estágios pré-clínicos de DA e o diagnóstico da demência associada à DA, que também integrou informação de biomarcadores. De acordo com o grupo de trabalho AA-NIA, os principais biomarcadores da DA podem ser divididos entre aqueles relacionados com o processo de deposição de proteína A β no cérebro (concentração de proteína tau no líquido cefalorraquidiano (LCR) e PET positiva para amiloide), e os relacionados à degeneração neural (PET com consumo de glicose diminuído no córtex temporo-parietal e atrofia desproporcional na RM em a nível do lobo temporal, lateral e medial, e córtex parietal (figura 12)). [23]



236 J.Q. Trojanowski et al. / *Alzheimer's & Dementia* 6 (2010)

Figura 12: Modelo de progressão da DA

Neste seguimento McKhann e seus colaboradores afirmam que, em pessoas que preenchem os critérios clínicos básicos para a DA provável, as provas da existência de biomarcadores aumentam a certeza de que a base da síndrome demencial clínica é o processo fisiopatológico da DA. De acordo com os critérios atualmente aceites para avaliação e diagnóstico da DA, critérios CID e NIA-AA, esta pode ser classificada como definitiva (diagnóstico clínico, com confirmação histológica), provável (síndrome clínico típico, sem confirmação histológica), ou possível (características clínicas atípicas, mas sem diagnóstico alternativo aparente, sem confirmação histológica). A figura 12 faz um resumo do modelo de progressão da DA, desde um estado normal até à confirmação *post-morte*. [23]

3. DOENÇA DE ALZHEIMER & PET

Com o avanço da tecnologia da imagem as diversas técnicas existentes têm sido desenvolvidas para oferecer vantagens clínicas diferentes. A Medicina Nuclear é uma das mais promissoras técnicas no campo da emergente Imagiologia Molecular e permite a visualização, caracterização e quantificação de processos bioquímicos, a uma escala molecular, nos sistemas vivos. As imagens cerebrais obtidas através da Medicina Nuclear fornecem informações de diagnóstico funcional do SNC. Este tipo de imagens do cérebro são particularmente úteis quando combinadas com informações da história clínica do indivíduo, estudos de avaliação e outras de imagens cerebral, como a TAC e RM. Devido a sua alta sensibilidade – na ordem do picomolar – a PET é considerada o método de eleição para a imagiologia molecular. De notar que modalidades de imagem fusão (SPECT/CT, PET/CT ou PET/RM) oferecem a vantagem de uma relação direta de comparação entre estruturas anatómicas e suas funções associadas. No âmbito da Neurologia, a Medicina Nuclear através tanto da técnica de PET como da técnica de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) torna possível, hoje em dia, a identificação *in vivo*, não invasiva, dos alvos moleculares da DA (referidos no capítulo 3). [3, 9, 10, 21, 26]

A fisiopatologia das doenças neurodegenerativas (DN), tais como a DA e a doença de Parkinson (DP), ainda não é completamente compreendida. No entanto, nos últimos anos, houve grandes avanços em termos do conhecimento sobre proteínas intra- e extracelulares, tais como A β , α -sinucleína, proteína tau e marcadores neuroinflamatórios, que podem ter a sua função ou expressão comprometida na DA, DP ou em outras DNs, tal como abordado no capítulo 3. [7]

Atualmente, a avaliação da DA, durante a vida do indivíduo, é baseada em critérios clínicos da história clínica do doente associada a um exame de RM estrutural. Essa abordagem é suficiente para avaliação de casos moderados e graves, porém estes critérios têm baixa sensibilidade e especificidade nos estágios iniciais da doença. A terapêutica farmacológica da DA tem como objetivo a melhoria dos sintomas, contudo não pode curar ou reverter a demência, nem tão pouco impedir a progressão do DCL para demência – apenas consegue retardar e ganhar algum tempo e qualidade de vida. [41] A perspectiva de um método confiável para avaliar a presença de placas A β no cérebro *in vivo*, de forma não invasiva,

principalmente em estágios muito iniciais da DA, e eventualmente em estágios pré-clínicos, mostra-se promissora. [29], [42]

Já em 1999 Price e Morris se debruçaram sobre este assunto e relataram que em amostras de sujeitos com DCL foram observadas alterações anatômicas e funcionais localizadas no hipocampo, e nos sujeitos que evoluíram para DA, essas alterações estenderam-se para os córtices parietal e frontal. Mais tarde, em 2007, DeCarli e colaboradores verificaram que as medidas de atrofia cortical da região temporal medial também foram associadas a um maior risco de evolução para DA nos sujeitos com DCL, independentemente de sexo, idade e escolaridade. A par deste o grupo de trabalho de Mosconi e colaboradores descreveram, no mesmo ano, que as reduções do metabolismo cerebral do hipocampo de indivíduos normais foram associadas ao desenvolvimento de défice cognitivo. [42]

Desta forma, com o desenvolvimento de novas técnicas de neuroimagem e utilização de ligantes específicos, perspectiva-se a deteção precoce da DA em indivíduos de risco, bem como a quantificação das placas de A β cerebral. [42]

3.1. TRAÇADORES DE IMAGEM PET PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER

O maior desafio na imagem molecular do cérebro é o desenvolvimento de radiotraçadores que penetrem a, altamente seletiva, barreira hematocefálica (BHE). Pois estes devem apresentar características específicas, tal como descrito na tabela 2. Para além das características adequadas à aquisição PET, como abordado no ponto 2.2.2 – Radiofármacos PET, têm também de apresentar capacidade de se ligar especificamente ao seu alvo molecular (caso contrário a precisão da informação obtida pode ser comprometida). [3, 10, 21, 27]

Existem diversos radiofármacos para a imagem cerebral, tanto numa perspectiva da medicina nuclear convencional como em PET. Estes abrangem uma ampla área de ação e podem ser usados em diversos contextos, por exemplo: imagem do fluxo sanguíneo ([^{99m}Tc]ECD, [^{99m}Tc]HMPAO [¹⁵O]H₂O); metabolismo cerebral da glicose ([¹⁸F]FDG); caracterização de ligações a determinados recetores ou biomarcadores característicos de determinada patologia (como é o caso do [¹¹C]PiB para as placas A β na DA); a avaliação de

neuroinflamação ([¹¹C] PK11195 um radiofármaco que se liga seletivamente à microglia ativada envolvida na resposta inflamatória). [44], [45]

Tabela 2 Características de um radiofármaco PET ideal

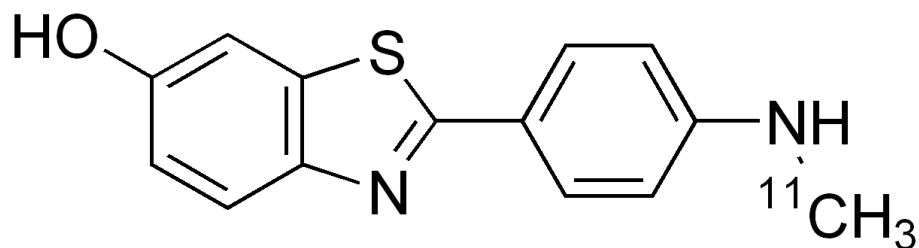
Características gerais de radiofármacos	Características de radiofármacos cerebrais
<ul style="list-style-type: none"> • Semidesintegração adequada à aquisição de imagem • Elevada percentagem de decaimento β+ • Sem emissão β- ou γ • Permitir uma elevada relação alvo/fundo • Ter elevada estabilidade • Induzir a menor atividade de exposição do indivíduo • Ter uma elevada disponibilidade • Deve ser neutro • Ter baixo custo • Recetividade à marcação com ¹¹C ou ¹⁸F • Deve ter uma alta afinidade e baixa ligação não específica • Elevada seletividade para o alvo 	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacocinética cerebral adequada em relação ao período de semidesintegração do radionuclídeo • Peso molecular inferior a 500 Dalton • Fraca ionização • Baixo potencial de ligação a proteínas do plasma • Não deve ser metabolizado durante o tempo de aquisição da imagem • Capacidade de penetrar BHE • Não ser substrato para os transportadores de efluxo • Seguro para a administração em atividade baixa

Adaptado de PET Radiotracers: crossing the blood-brain barrier and surviving metabolism

No que respeita à avaliação específica da DA em PET podem ser usados vários radiofármacos, dependendo do que é pretendido analisar. Se o objetivo é mapear a concentração das placas de Aβ bem como a sua distribuição espacial, [¹⁸F]FDDNP, [¹¹C]SB-13 ou o [¹¹C]PiB. Small e colaboradores, em 2006, fizeram um estudo onde demonstram a utilidade do [¹⁸F] FDDNP, uma molécula que se liga a placas Aβ e NFTs in vivo, para distinguir pessoas com DCL e DA. [42] Contudo o [¹¹C]PiB é a opção amplamente usada, atualmente, devido à sua alta afinidade com as placas Aβ. Por outro lado se objetivo do estudo é avaliar a existência e extensão de comprometimento do metabolismo da glicose, característico da DA, pode recorrer-se ao uso da [¹⁸F]FDG. [3, 26, 28]

Uma vez que um diagnóstico definitivo de DA só pode ser confirmado por exame neuropatológico *post mortem*, as ferramentas de diagnóstico que podem ser usadas para dar suporte a uma suspeita de DA num indivíduo com défices de memória e outros declínios cognitivos são altamente valiosas. No âmbito deste trabalho interessa então destacar que os grandes avanços no conhecimento sobre a base molecular da DA, descritos no ponto 2.3.1 – Fisiopatologia, têm levado a um enorme interesse na investigação da utilidade de marcadores PET nomeadamente, os radiofármacos [¹¹C]PiB e [¹⁸F]FDG.[46], [47]

3.1.1. [^{11}C]PiB



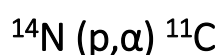
http://en.wikipedia.org/wiki/Pittsburgh_compound_B#mediaviewer/File:Pittsburgh_compound_B.png

Figura 13 Representação estrutural do [^{11}C]PiB

O primeiro marcador de PET desenvolvido para se ligar especificamente às placas A β foi o [N-Metil- ^{11}C]2-(4'-metilaminofenil)-6-hidroxibenzotiazol, composto B de Pittsburgh, marcado com carbono-11 (figura 13). Trata-se de um análogo da tioflavina T e até agora, este foi o melhor marcador de PET caracterizado e mais amplamente usado para o estudo de placas A β no cérebro humano, tanto na DA como em outras DNs.[3], [7], [38]

3.1.1.1. CARACTERÍSTICAS E PRODUÇÃO DO [^{11}C]PiB

O Carbono-11 é um emissor de positrões com um período de semidesintegração de 20,364 minutos. O carbono-11 é normalmente produzido pela irradiação com prótons de um alvo de azoto através da reação:



Para a produção de carbono-11, os alvos são feitas de alumínio puro ou de uma liga de alumínio. O alvo deve ser tão pequeno quanto possível para alcançar uma elevada atividade específica. O alvo deve ser muito puro e não deve conter impurezas de carbono.[14] A existência de pequenas quantidades de oxigénio leva à formação de $^{11}\text{CO}_2$ enquanto na presença de hidrogénio se obtém $^{11}\text{CH}_4$. Após uma etapa de purificação cada um dos gases é propulsado por intermédio de uma sobrepressão de hélio e retido criogenicamente ou por intermédio de peneiros moleculares para posterior radiomarcagem de uma variedade de precursores químicos. [3, 6, 23 31]

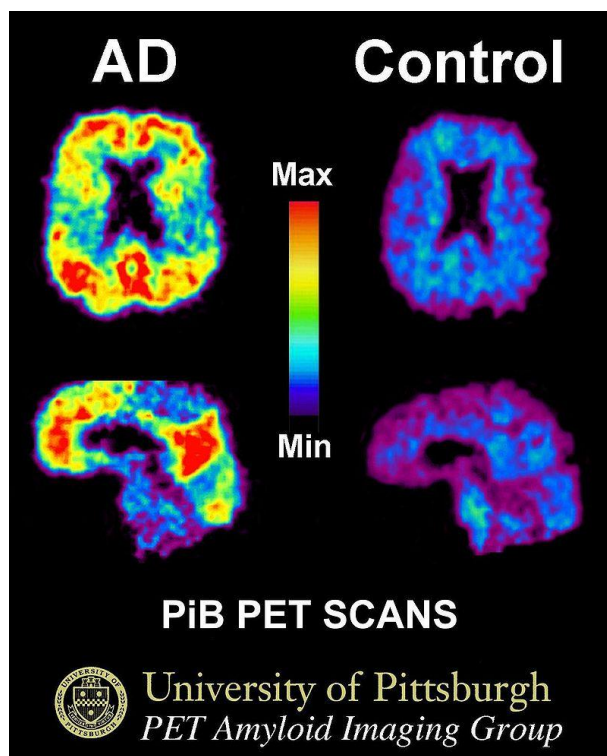
3.1.1.2. BIODISTRIBUIÇÃO

Segundo a sua especificidade histológica e bioquímica o $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ liga-se em diferentes áreas do cérebro de acordo com a disposição e quantidade de placas $\text{A}\beta$, mostrando assim uma correlação direta com a presença destas placas *in vivo*. O $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ é o marcador de imagem PET para a amilóide mais amplamente utilizado em estudos de demência. [39], [46]

As placas $\text{A}\beta$ podem ser classificadas em difusas ou densas (compactas ou tubulares). As placas difusas são assumidas como sendo a fase inicial de formação de placas $\text{A}\beta$. Placas densas estão associadas com a lesão neuronal local e inflamação. As placas densas são característica da DA e é para estas que o $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ apresenta maior afinidade.

3.1.1.3. PADRÕES IMAGIOLÓGICOS DE CAPTAÇÃO

Numa perspetiva imagiológica a inspeção visual leva à visualização de retenção cortical de $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ em casos de DA (figura 14), mas o grau de ligação é altamente variável e não se correlaciona com a gravidade da demência.[30]

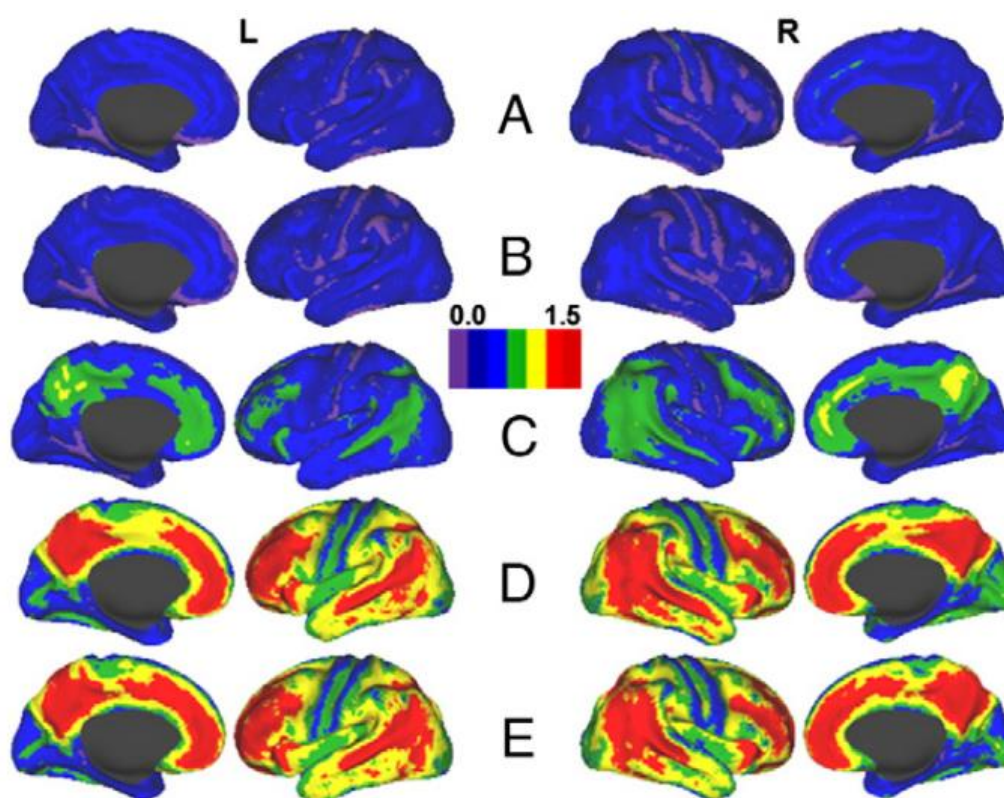


http://en.wikipedia.org/wiki/Pittsburgh_compound_B

Figura 14: Exemplo de uma imagem PET com $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ da Universidade de Pittsburgh

No que concerne a padrões de captação, Cai e os seus colaboradores, em 2007 apontam para uma distribuição cerebral do ^{11}C PiB segundo os depósitos de A β similar àquela verificada em estudos *post-mortem*, em de sujeitos com DA. [42] No que concerne à imagiologia diversos estudos têm mostrado que, numa fase mais inicial, existe captação no córtex temporal e orbitofrontal, estendendo-se depois para o córtex cingulado e córtex frontal e parietal (figura 15). [32], [38]

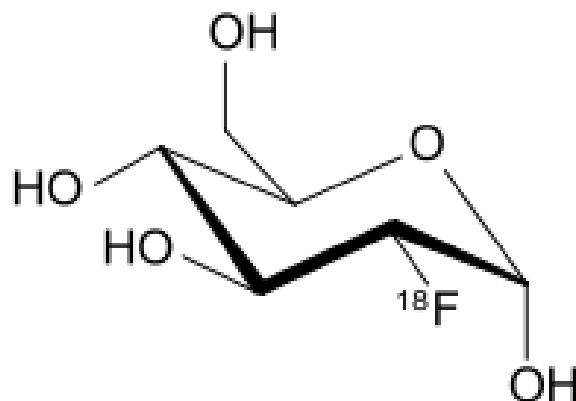
De uma forma mais genérica, Prvulovic e Hampel apresentam no seu artigo, em 2011, sobre o padrão de ligação ^{11}C PiB em pacientes com DA, que tanto em pacientes pré-clínicos como em clínicos o padrão de captação compreende córtex pré-frontal, medial, parietal, temporal lateral, estriado, cingulado posterior. Sendo que o córtex pré-frontal é a região com captação mais pronunciada. [23], [30], [49]



374 A.G. Vlassenko et al. / Biochimica et Biophysica Acta 1822 (2012)

Figura 15: Mapas esquemáticos da evolução da biodistribuição do ^{11}C PiB desde um indivíduo normal e jovem (A) até a um indivíduo com DA.

3.1.2. ¹⁸F-FDG



http://pt.wikipedia.org/wiki/Fluorodesoxiglicose#mediaviewer/File:Fludeoxyglucose_18-F_skeletal.svg

Figura 16: Representação estrutural da [¹⁸F]FDG

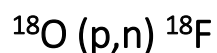
A FDG (2-[¹⁸F]fluoro-2-desoxi-D-glicose), análogo da glicose, é o radiofármaco mais comumente usado em PET, nomeadamente para a Oncologia (a sua estrutura química encontra-se representada na figura 16).

3.1.2.1. CARACTERÍSTICAS E RADIOPRODUÇÃO

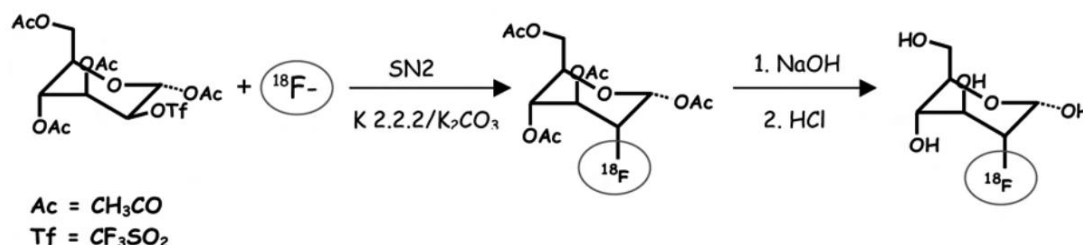
O Flúor-18 tem um período de semidesintegração físico de 109,77 minutos e emite positrões com uma energia máxima de 0,633 MeV. [3], [8]

Atualmente, este radionuclídeo é o mais usado, nomeadamente, para marcar a fluorodesoxiglicose (FDG), um análogo da glicose que é consumido por células ativas, de tal maneira que sua presença indica uma elevada taxa metabólica. Os quase 110 minutos de semidesintegração do permitem que a FDG marcada seja transportada a locais de exame razoavelmente afastados do centro de produção, de modo que a PET realizada com ¹⁸F-FDG é amplamente usada, com aplicações principalmente em oncologia e, em menor extensão, em neurologia, psiquiatria e cardiologia [50]–[52]

Duas reações nucleares distintas conduzem às duas principais formas de flúor-18 utilizadas em PET. Sendo a mais comum, para a marcação de [¹⁸F]FDG, a seguinte reação:



Nesta reação, o íon fluoreto é posteriormente aprisionado numa resina de troca aniónica permitindo a reutilização da água enriquecida com ¹⁸O (H₂¹⁸O) que é usada como alvo nesta produção. Este íon é pouco reativo em solução aquosa. Sendo primeiro levado à secura e depois resuspenso num solvente aprótico (por exemplo, DMSO ou acetonitrilo). No que concerne ao contra-íon, normalmente utiliza-se o potássio que é geralmente enclausurado num complexo de poli-éter macrolítico (Kryptofix 222) o qual tem como função aumentar a distancia entre os dois íões diminuindo assim a sua força de ligação iónica e consequentemente disponibilizando o íon fluoreto para as subseqüentes reações de substituição nucleofílica. Este é efetivamente o mecanismo de radiomarcagem da fluorodesoxiglicose através da reação com tetra-O-acetil-triflato-manose (figura 17).[8], [14], [52]



Principles and Practice of PET / CT

Figura 17: Síntese do [¹⁸F]FDG

3.1.2.2. BIODISTRIBUIÇÃO

A biodistribuição da [¹⁸F]FDG ocorre por um mecanismo designado de captação metabólica, ou seja, e de uma forma muito simples, a sua captação é proporcional ao metabolismo da glicose. [8], [18] Uma vez na corrente sanguínea, a ¹⁸F-FDG é transportada para o interior das células pelos transportadores de glicose (GLUT-1 a GLUT-7, GLUT-10 a GLUT-12). Nos tecidos a desoxiglicose partilha também com a glicose do mesmo mecanismo de fosforilação catalisado pela hexoquinase com consequente formação do respetivo derivado fosforilado que por ter carga negativa permanece no interior da célula. Ao contrário da glicose este produto não entra na via glicolítica, a estrutura da FDG permite a sua fosforilação mas não a sua metabolização subseqüente acumulando-se assim no interior na célula. Tendo em conta a lenta desfosforilação promovida pelas fosfatases intracelulares esta pode manter-se nos tecidos por várias horas.[8], [18], [53]

A sua biodistribuição tem particular incidência a nível cerebral, cardíaco, e de uma forma mais discreta a nível pulmonar e hepático. A sua eliminação ocorre por via renal. No cérebro, o metabolismo da glicose proporciona aproximadamente 95 % do ATP requerido para a função cerebral. Em condições fisiológicas, assim como em várias doenças que afetam o cérebro, o metabolismo da glicose está intimamente ligada à atividade neuronal. Desta forma, mudanças na atividade neuronal induzidas pela doença refletem-se no metabolismo da glicose. [18]

3.1.2.3. PADRÕES IMAGIOLÓGICOS DE CAPTAÇÃO

A avaliação da DA, até muito recentemente, recorria apenas à imagem PET com ^{18}F FDG, onde se avalia zonas de hipocaptação com uma sensibilidade e especificidade de cerca de 86%. [28] Contudo podem ocorrer padrões anormais em exames de PET com ^{18}F FDG em pacientes cognitivamente normais. Alguns autores sugerem que se o grau de declínio cognitivo é incerto, os resultados da PET com ^{18}F FDG não pode fornecer relevância clínica com o fim de diagnosticar o estado de demência [44]

Por mais de uma década a ^{18}F FDG PET tem sido utilizada para auxiliar o diagnóstico da DA. Segundo Bohnen e colaboradores, em 2012, o padrão de comprometimento metabólico do córtex cingulado posterior e temporo-parietal, incluindo o precuneus, mais acentuado do que os défices do córtex frontal, juntamente com relativa preservação do córtex sensório-motor primário e córtex visual, gânglios da base e cerebelo, constitui o fenótipo metabólico característico de DA. [19, 34, 35] De notar que pacientes com DA normalmente demonstram um padrão Clássico de hipometabolismo bilateral nos lobos parieto-temporais, que não é comum noutras demências. [28], [54] Tanto a interpretação visual e abordagens de diagnóstico quantitativas refletem uma sensibilidade de aproximadamente 85% -95%, e especificidade de 70% para 90%, para o diagnóstico de DA. De notar ainda que neste tipo de estudo, padrão característico da DA é menos aparente em pacientes mais velhos. [23], [54]

4. CASO PRÁTICO DO ICNAS

4.1. ESTATÍSTICA

O ICNAS já realizou, até julho de 2014 um total de 107 estudos com [¹¹C]PiB, dos quais 37 fizeram parte de estudos sequenciais onde o mesmo doente realizou tanto estudo com [¹⁸F]FDG como com [¹¹C]PiB.

Durante o período de estágio no ICNAS foi possível assistir a realização de um total de 37 estudos com [¹¹C]PiB dos quais 17 foram incorporados num protocolo combinado com [¹¹C]PiB e [¹⁸F]FDG (tabela 3), num contexto de apoio ao diagnóstico de DA.

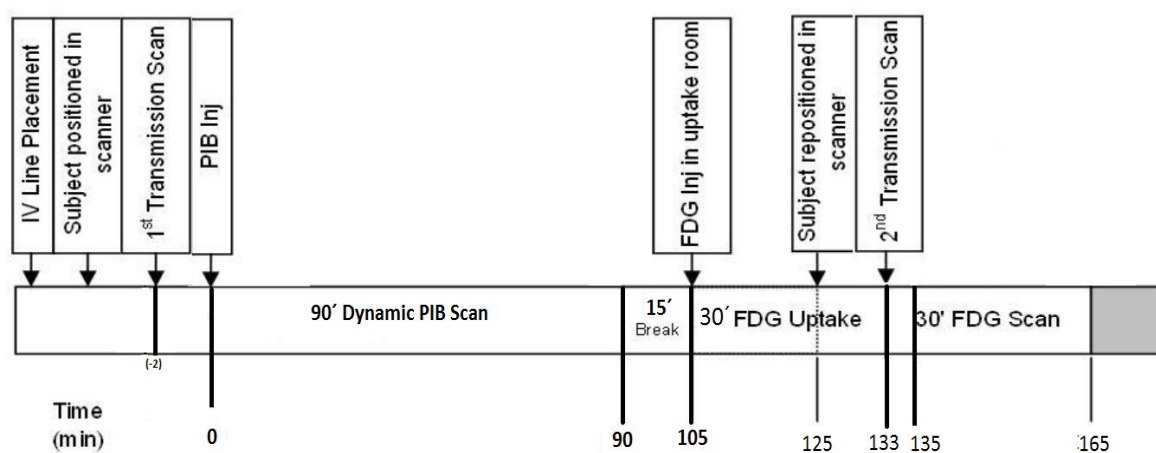
Tabela 3: Estatística de estudos PET para avaliação da DA no ICNAS

	Estudos PET/CT com [¹¹ C]-PiB	Estudos PET/CT com [¹¹ C]PiB [¹⁸ F]FDG	Total [¹¹ C]-PiB
Estatística total ICNAS			
De Janeiro de 2012 a Julho de 2014	70	37	107
Período de estágio			
De Fevereiro a Setembro de 2013	13	10	23
De Fevereiro de 2014 a Julho 2014	7	7	14

4.2. O CASO DO ESTUDO SEQUENCIAL [¹¹C]PiB/[¹⁸F]FDG

Como foi anteriormente abordado, no que concerne ao diagnóstico da DA, a realização de um estudo PET simples tanto com [¹¹C]PiB, para a avaliação da distribuição das placas Aβ, como com [¹⁸F]FDG para avaliação do metabolismo da glicose, constituem contributos importantes. Há no entanto autores, como Forsberg e colaboradores, que relatam a utilidade da realização de ambos os estudos, de forma a aumentar a fiabilidade da conclusão obtida. [55] Na literatura existem várias referências a protocolos PET com [¹¹C]PiB e para o estudo combinado (nomeadamente os apresentados nos estudos multicentricos no âmbito do projeto “*Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative*” (ADNI)). É precisamente sobre este estudo combinado, de acordo com o protocolo utilizado no ICNAS, que incide este trabalho.[56]

Tendo em conta a missão do ICNAS, sempre que possível, no caso de existir interesse e indicação por parte do médico requisitante e consentimento por parte do doente, é realizado o estudo combinado. O protocolo amplamente usado no ICNAS, nestes casos, comporta a realização de um estudo sequencial, no mesmo dia, como será pormenorizadamente discutido de seguida (figura 18). Tendo em conta as características físicas, anteriormente abordadas, e em especial a semidesintegração dos isótopos usados, realiza-se primeiro a aquisição do estudo PET cerebral com [^{11}C]PiB e de seguida com [^{18}F]FDG. [56], [57]



Adaptado de Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) PET Technical Procedures Manual

Figura 18: Esquema geral do protocolo usado no ICNAS para um estudo duplo no mesmo dia

4.2.1. MARCAÇÃO DO EXAME

A primeira etapa para a realização do duplo estudo [^{11}C]PiB/[^{18}F]FDG no ICNAS é a marcação do exame. Esta pode ser realizada diretamente com o médico requisitante ou através do utente, porém requer sempre a existência de uma prescrição medica adequada. Este procedimento é realizado em articulação com as diversas equipas de trabalho, recaindo no entanto a maior responsabilidade na equipa administrativa do ICNAS. São requeridos todos os dados considerados fundamentais para o agendamento do exame (cópia da requisição médica e /ou informação clínica, nome do utente, contacto telefónico e médico e/ou instituição requisitante). Procede-se à avaliação da data possível em articulação com a equipa de produção, tendo por base dias da semana pré-definidos (terça e quinta-feira),

existindo sempre um ajuste à urgência, à agenda e até mesmo à disponibilidade do utente. Estes estudos duplos são agendados, por norma, para as 10:00h e é prevista uma duração aproximada de 4h. A informação do agendamento é comunicada ao utente e validada de acordo com a sua concordância.

Neste seguimento são dadas as indicações necessárias para a realização do exame, nomeadamente a necessidade de jejum de 4 a 6h prévias ao estudo com [^{18}F]FDG (que se inicia por volta das 13:00h) ou seja, e de forma a simplificar, indica-se ao utente que só deve comer até às 8:00h desse dia. Pode também ser facilitado ao utente o documento onde constam essas informações, ou este pode visitar a página do ICNAS (http://www.uc.pt/icnas/informacao_para_doentes).

4.2.2. RECEÇÃO E REGISTO DO UTENTE

Aquando da chegada do utente ao ICNAS este é recebido pela equipa de secretariado e inscrito na base de dados onde se faz um registo de diversos dados pessoais (nome, data de nascimento, idade, médico requisitante, cartão de cidadão e/ou nº de contribuinte, entre outros). A chegada do doente é comunicada à equipa médica, técnica e de produção. É criado um processo em papel e o doente é encaminhado até ao médico especialista em medicina nuclear.

4.2.3. COORDENAÇÃO COM A EQUIPA DE PRODUÇÃO DO CICLOTRÃO

Como já foi referido aquando da apresentação do ICNAS, o grande facilitador para a realização de estudos com [^{11}C]PiB é o facto desta instituição ter uma unidade de produção de radiofármacos PET com ciclotrão. Devido à curta semivida do carbono-11 e tendo em conta que bastam apenas 45 minutos à equipa de produção para sintetizar o [^{11}C]PiB este é exclusivamente produzido aquando da chegada do doente ao ICNAS, ao contrário do que acontece normalmente com a [^{18}F]FDG que é produzida todos os dias tendo em conta o amplo uso deste radiofármaco. Para isso contribui também o período de semidesintegração do flúor-18 de quase 2 horas e o prazo de validade de 12 horas da [^{18}F]FDG produzida no ICNAS.

4.2.4. INFORMAÇÃO CLÍNICA

No seguimento da inscrição, o utente (bem como o seu acompanhante se for o caso) é encaminhado ao gabinete médico (piso 0). Nesta etapa o médico especialista em medicina nuclear coloca uma serie de questões e recolhe informação variada, de interesse clínico que inclui medicação, relatórios de outros exames realizados, avaliação psicológica, entre outros. Toda esta informação é devidamente organizada, segundo o preenchimento de uma folha de história clínica tipo do ICNAS, e complementada com cópias dos documentos necessários.

4.2.4.1. CONSENTIMENTO INFORMADO

Nesta abordagem presencial, cabe ao médico especialista em medicina nuclear explicar (ou relembrar uma vez existe sempre contacto prévio para o agendamento) a sequência de eventos que se seguem, as contraindicações os fundamentos e os objetivos dos estudos PET que o doente vai realizar. É também prática do ICNAS, e de acordo com a sua missão, que a recolha de informação proveniente do estudo PET seja utilizada para fins de investigação. Tudo isto é dado a conhecer ao utente e/ou acompanhante responsável (uma vez que em muitos casos os utentes não se encontram em condições de compreender a informação que lhe é transmitida) através de um consentimento informado (modelo no anexo A) que é devidamente assinado pelo doente depois da sua análise.

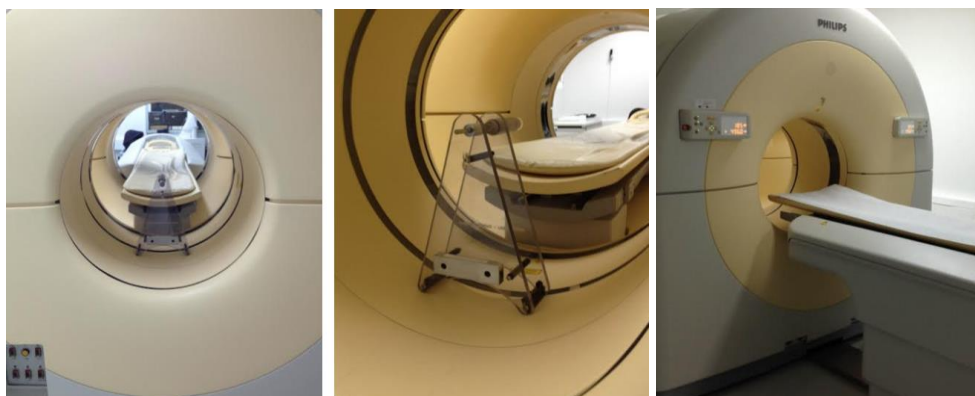
4.2.4.2. LIMITAÇÕES E CONTRA-INDICAÇÕES

É também avaliada a existência, ou não, de limitações do utente que impeçam a realização deste exame, nomeadamente:

- A incapacidade de cooperar ou claustrofobia;
- Incapacidade para permanecer deitado na cama do PET/CT durante todo o tempo de aquisição do exame (cerca de 90 minutos mais 30 min);
- Impossibilidade de obtenção de acesso venoso;
- Gravidez e amamentação.

4.2.5. CONTROLO DE QUALIDADE DO PET/CT

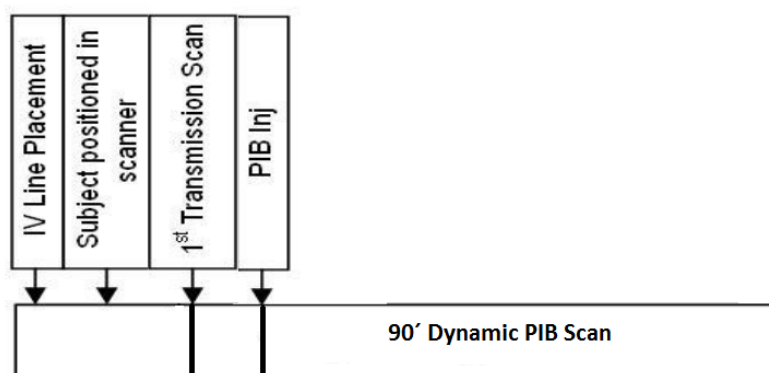
Antes de se iniciar os exames, a equipa técnica (composta por um ou mais técnicos de medicina nuclear e um técnico de radiologia), procede sempre ao controlo de qualidade do PET/CT (figura 19). Este consiste no controlo de qualidade diário do PET, condicionamento do tubo de CT e calibração no ar (a descrição mais detalhada destes procedimentos encontram descritos na tabela do anexo B).



Fornecido pelo ICNAS

Figura 19: Posicionamento da fonte radioativa selada de ^{22}Na para realização do controlo de qualidade do PET. (esquerda e centro) e da mesa para o teste de condicionamento do tubo (direita)

4.2.6. ESTUDO PET COM $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$



Adaptado de Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) PET Technical Procedures Manual

Figura 20: Protocolo de PET com $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ no ICNAS

4.2.6.1. PREPARAÇÃO E POSICIONAMENTO

Após o médico terminar a história clínica o utente é encaminhado para uma sala de repouso/preparação individual no piso -1 (piso do PET). O técnico que acompanha o doente informa-o da necessidade de trocar toda a sua roupa, da cinta para cima, por uma camisola fornecida pela instituição. Este procedimento garante um maior conforto e melhor acesso aos membros superiores para a colocação de uma via de acesso para a administração do radiofármaco (figura 21).



Fornecido pelo ICNAS

Figura 21: Acesso venoso

De seguida e após rever mais uma vez o encadeamento de eventos seguintes o técnico de medicina nuclear coloca um acesso venoso, preferencialmente na mão do utente, ligado a um sistema de soro (250ml) de forma a garantir a permeabilidade da via aquando da administração do radiofármaco. O doente aguarda até nova indicação. Nestes casos, e como já foi referido anteriormente, o protocolo usado recorre a uma aquisição dinâmica pelo que, aproximadamente 15 minutos antes da hora prevista pela equipa da produção para a chegada do radiofármaco. O utente é colocado na cama do PET/CT (figura 22), depois de ser incentivado a esvaziar a bexiga. Trata-se de um procedimento padrão de radioprotecção que resulta também numa maior garantia que o utente aguentará todo o tempo de aquisição no

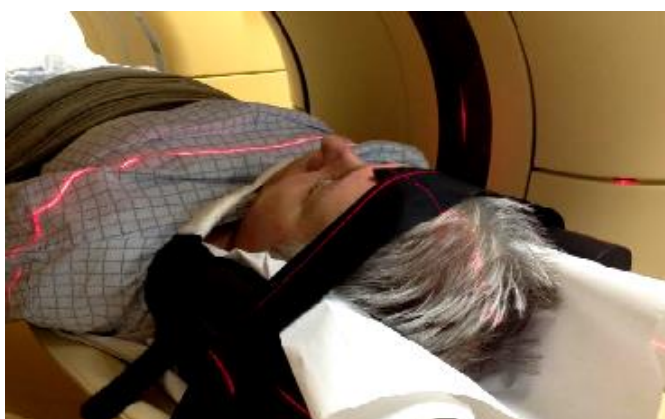
posicionamento correto. Os vários motivos para o desconforto do utente levam muitas vezes ao movimento ou até mesmo a interrupção da aquisição.



Fornecido pelo ICNAS

Figura 22: Exemplo do posicionamento de um utente para estudos cerebrais de PET/CT.

O posicionamento consiste na colocação do utente em decúbito dorsal com a orientação dos pés primeiro (para garantir acesso aos membros superiores do doente para proceder a injeção do radiofármaco). A cabeça do utente é imobilizada, para evitar movimentações voluntárias e/ou involuntárias por parte do doente. Para esse efeito é utilizado o suporte de cabeça. A cabeça do doente deve ser posicionada com o plano coronal paralelo ao suporte e mesa do PET/CT. Através dos lasers deve-se garantir que a linha que une os dois pontos infraorbitários coincide com o plano axial e o laser longitudinal com o plano sagital (figura 23).



Fornecido pelo ICNAS

Figura 23: Posicionamento da cabeça do doente.

Quanto aos braços do utente, estes devem ser colocados longitudinalmente em relação ao corpo, com a ajuda de uma fita. Com o objetivo de reduzir a lordose lombar utiliza-se um suporte debaixo dos joelhos contribuindo desta forma para o conforto do utente.

Seguidamente procede-se à subida da cama do PET até aos 185 mm, posiciona-se a mesa (*subpallet*) na posição de CT e moveu-se a mesa para dentro da *gantry* até que o doente fique na posição inicial para efetuar a aquisição do topograma (deve garantir-se que toda a extensão da cabeça esta incluída no FOV). Esta aquisição ocorre na direção *Out*, ou seja para fora. (figura 24).



Fornecido pelo ICNAS

Figura 24: Fase inicial da aquisição PET cerebral

4.2.6.2. REALIZAÇÃO DE CT DE BAIXA ATIVIDADE

O técnico deve preencher, previamente o protocolo do exame (por exemplo enquanto aguarda a chegada da atividade) (figura 24) com os dados do doente, no computador de aquisição do PET/CT. Regista -se os dados pessoais do doente, seleciona-se o separador de imagem molecular (MI do *inglês molecular imaging*) para ter acesso aos protocolos de PET/CT dinâmicos e cerebrais e seleciona-se o protocolo *PIBDynBrain - List37fr*. Após a receção dos dados da atividade preenche-se o campo correspondente para o valor de atividade e hora de administração.



Fornecido pelo ICNAS

Figura 25: Janelas da escolha do protocolo para a aquisição dinâmica PIB.

Este começa por realizar o topograma, para verificar se a cabeça se encontra no isocentro do campo de visão. As características do topograma encontram-se resumidas na tabela 4.

Tabela 4: Parâmetros do topograma

Comprimento do varrimento	350 mm
Tensão:	120 kV;
Corrente:	30 mA;
FOV	500 mm

Os campos da CT e do PET no topograma deverão ser ajustados (sendo que o campo do CT deverá ser sempre ligeiramente superior ao campo do PET para a posterior correção de atenuação). Dá-se então início à realização da CT com os parâmetros descritos na tabela 5. A realização de um varrimento de baixa atividade antes da aquisição de imagens PET serve para a correção de atenuação.

Tabela 5: Parâmetros da CT

Comprimento do varrimento	200 mm
Direção da mesa	Out
Espessura do corte	5 mm
Incremento	5 mm
Tensão	120 kV
Corrente	70 mAs
Colimação	16x1.5
Pitch	0,813
Tempo de Rotação	0,5 segundos
FOV	600 mm
Matriz	512

É então dada a indicação, por parte do sistema, para avançar a mesa até à posição PET,

4.2.6.3. PARÂMETROS PET

Após a aquisição das imagens de CT, o sistema avança automaticamente para a aquisição das imagens PET com condições descritas na tabela 6.

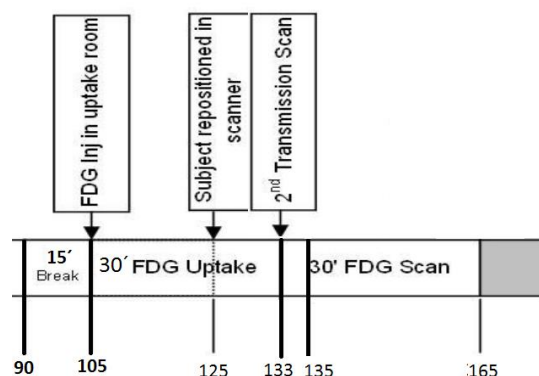
Tabela 6: Parâmetros de aquisição PET [¹¹C]PiB

Tipo de Aquisição	PET/CT Cerebral – Dinâmico
Modo de Aquisição	List mode
Diâmetro FOV	256 mm
Tempo de varrimento	90 min
Direção da mesa	in
Comprimento de varrimento	350 mm
Isótopo radioativo	¹¹ C
Frames	37
(Frames/min)	(4 x15s)(8x 30s)(9 x 60s)(2 x 180s)(14 x 300s)
Correção de atenuação	IdCT

O exame PET é iniciado pela equipa no momento da administração do [¹¹C]PiB. Realizaram-se administrações por via intravenosa de cerca de 555 MBq (15 mCi) em forma de *bolus* para aquisição de um estudo dinâmico.

No fim da PET/CT, irá surgir uma janela com uma mensagem a informar que o sistema atingiu o fim do tempo para aquisições de dados e nessa altura pode-se finalizar o estudo e retirar o Utente.

4.2.7. ESTUDO PET COM [¹⁸F]FDG



Adaptado de Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) PET Technical Procedures Manual

Figura 26: Protocolo de PET cerebral com [¹⁸F]FDG no ICNAS

4.2.7.1. PREPARAÇÃO E POSICIONAMENTO

Num intervalo de aproximadamente 15 min o utente é novamente encaminhado para a sala individual para ser verificado a permeabilidade da via de acesso venoso, colocando-o de novo ligado a um sistema de soro. Procede-se à confirmação dos níveis de glicose (<160 mg/dl [18]) antes da administração de 185 MBq (5mCi) de [¹⁸F]FDG e o utente faz um período de captação de cerca de 30 minutos. Após esse tempo o utente é incentivado a urinar e é replicado o posicionamento anteriormente descrito para o estudo PET com [¹¹C]PiB (figura 21 e 22).

Enquanto os doentes aguardavam na sala de repouso, o técnico insere o protocolo do exame (figura 24) com os dados do doente no computador de aquisição do PET/CT: regista os dados pessoais do doente, seleciona o separador de imagem molecular (MI do *inglês molecular imaging*) para ter acesso aos protocolos de PET/CT dinâmicos e cerebrais e escolhe depois o protocolo Dynamic Brain List. Os campos correspondentes para o valor de atividade e hora de administração tem de ser sempre corretamente preenchidos.

4.2.7.2. REALIZAÇÃO DE CT DE BAIXA ATIVIDADE

À semelhança do protocolo anterior, começa-se por realizar o topograma com os parâmetros descritos na tabela 4, para verificar se a cabeça se encontra no isocentro do campo de visão. Os campos da CT e do PET no topograma deverão ser ajustados (sendo que o campo do CT deverá ser sempre ligeiramente superior ao campo do PET para a posterior correção de atenuação). Dá-se então início à realização da CT com os parâmetros descritos na tabela 5. A realização de um varrimento de baixa atividade antes da aquisição de imagens PET serve para a correção de atenuação.

4.2.7.3. PARÂMETROS PET

Após a aquisição das imagens de CT, o sistema avança automaticamente para a aquisição PET com as condições descritas na tabela 7:

Tabela 7: Parâmetros de aquisição de PET com [¹⁸F]FDG

Tipo de Aquisição	PET/CT Cerebral – estático
Modo de Aquisição	List mode
Diâmetro FOV	256 mm
Tempo de varrimento	30 min
Direção da mesa	in
Comprimento de varrimento	350 mm
Isótopo radioativo	¹⁸ F
Frames/min	1 frame /30 min
Correção de atenuação	IdCT

No fim da PET/CT, irá surgir uma janela com uma mensagem a informar que o sistema atingiu o fim do tempo para aquisição de dados e nessa altura pode-se finalizar o estudo e retirar o utente.

4.2.8. PROCESSAMENTO

No final do exame as imagens de PET/CT, tanto com [¹¹C] PiB como com [¹⁸F]FDG, são reconstruídas através do LOR-RAMLA e os dados de emissão são corrigidos para a atenuação utilizando o CT realizado antes de cada aquisição PET. Estas imagens finais com a correção de atenuação apresentam os SUVs (*Standard Uptake Values*) que podem ser utilizados para a análise e interpretação de dados.

O processamento das imagens PET [¹⁸F]FDG está altamente validado e disponível no sistema integrado do equipamento. Contudo o mesmo não se verifica com as imagens obtidas com [¹¹C]PiB e por isso o ICNAS em com colaboração com uma equipa do Laboratório de Bioestatística e Informática Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra desenvolveu um *pipeline* para análise e quantificação utilizando um modelo cinético para estimar a ligação específica do [¹¹C]PiB às placas Aβ.

De uma forma muito simplista, e para que a informação obtida seja o mais fiável possível, a equipa e engenheiros biomédicos do ICNAS (atualmente de uma forma independente ao laboratório de estatística) processa os dados obtidos através desse *pipeline* e faz uma normalização da imagem ao cerebelo (tecido de referência por se considerada uma área que não sofre alterações de captação do radiofármaco em caso de doença), ou seja divide os valores do SUV de cada *voxel* pelos valores de SUV do cerebelo Desta forma o

produto final que será visualmente analisado pelo médico especialista é uma imagem PET SUVR (normalizada ao cerebelo). Nesta linha de investigação foi também desenvolvido um classificador que segundo a informação de quantificação obtida para determinadas regiões de interesse (córtex mesiotemporal, córtex pré-frontal, córtex anterior, córtex cingulado anterior, córtex cingulado posterior, putamen, precuneus, núcleo caudado, córtex occipital, parietal superior, parietal inferior e cerebelo) normalizada ao cerebelo faz uma avaliação da presença ou não de doença. O objetivo é que este auxilie o médico especialista à tomada de decisão aquando da análise de dados.

4.2.9. INTERPRETAÇÃO

Relativamente aos resultados, o médico especialista em medicina nuclear faz uma análise visual das imagens SUVR (normalizadas ao cerebelo) baseado nos padrões descritos no capítulo anterior. Quanto aos dados obtidos pelo classificador: estes existem há muito pouco tempo e ainda não estão validados sendo adquiridos apenas num contexto de investigação e analisados apenas dessa perspetiva. À semelhança do que foi abordado no capítulo 4 captações negativas de ^{11}C PiB anulam a hipótese de DA podendo apontar para outras demências dependendo do padrão do ^{18}F FDG e outras evidencias imagiológicas, enquanto que padrões de captação de ^{11}C PiB positivos juntamente com diminuição da captação do ^{18}F FDG fortalecem a hipótese de DA.

4.3. ALGUNS EXEMPLOS PRÁTICOS

Os casos seguintes são exemplos dos estudos realizados no ICNAS que foram adquiridos segundo os parâmetros e procedimentos anteriormente descritos. As imagens seguintes resultam, então, de um protocolo de duplo estudo, adquirido no mesmo dia de uma forma sequencial onde imediatamente após a administração intravenosa de 555MBq de ^{11}C PiB, se efetuou o estudo PET e cerca de 30 minutos após a administração intravenosa de 185MBq de ^{18}F FDG voltou a efetuar-se uma nova aquisição. Antes de cada estudo PET foi realizado um estudo de transmissão por CT para correção de atenuação e mapeamento anatómico. No processamento, obtiveram-se, cortes transversais, coronais e sagitais de ambos os estudos.

4.3.1. DOENTE 1

Imagens referentes a um doente de 61 anos com quadro neuropsicológico caracterizado principalmente por síndrome disexecutiva. Anomia sem defeito de memória e desorientação espacial episódica. RM-CE com atrofia parietal, com normal volumetria dos hipocampos. Pretendia-se diagnóstico diferencial entre DA e APP.

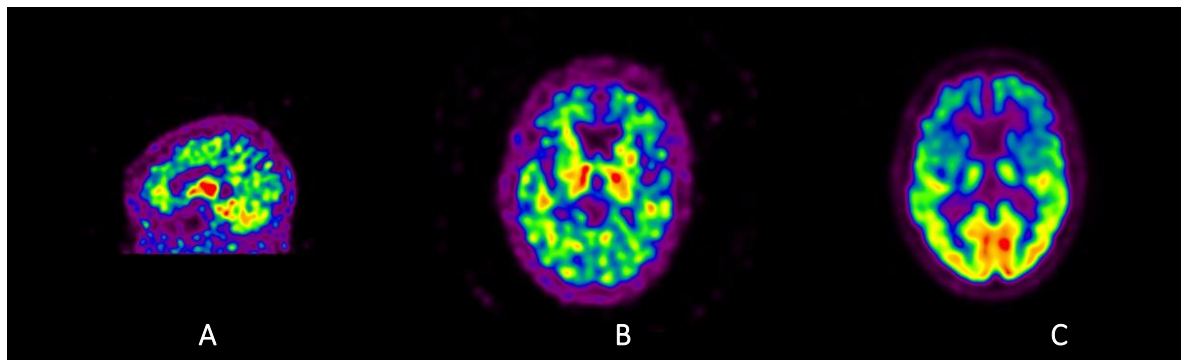


Figura 27: Imagem PET com [¹¹C]PiB (A e B) e com [¹⁸F]FDG (C)

A captação cerebral global de [¹¹C]PiB encontra-se baixa no córtex sendo mais evidente na substancia branca. Traduzindo um padrão de captação inespecífico do radiofármaco. A captação cerebral global de [¹⁸F]FDG encontra-se diminuída, com distribuição irregular. Destaca-se hipometabolismo glicídico nos lobos frontal (a nível dos giros superior, médio e inferior) e temporal (com predomínio anterior e mesial), bilateralmente e de forma aproximadamente simétrica. Visualiza-se discreto hipometabolismo parietal superior bilateral. Estruturas subcorticais apresentam metabolismo relativamente preservado. Restante estudo sem alterações significativas a salientar.

O presente estudo não evidencia aumento da deposição de péptido amiloide-beta a nível cortical. No estudo com [¹⁸F]FDG é compatível com patologia neurodegenerativas de predomínio frontotemporal. O padrão de hipometabolismo glicídico observado em conjunto com a baixa deposição de peptídeo A β a nível cortical não são a favor da DA.

4.3.2. DOENTE 2

Imagens referentes a um doente de 79 anos com alterações do comportamento com início depois dos 70 anos. Realizou SPECT que mostrou hipoperfusão frontal tendo sido feito o diagnóstico de demência fronto-temporal (DFT). Quadro com evolução muito lenta sem atrofia frontal e com atrofia do hipocampo. Pretendia-se diagnóstico diferencial DA / DFT e doença bipolar.

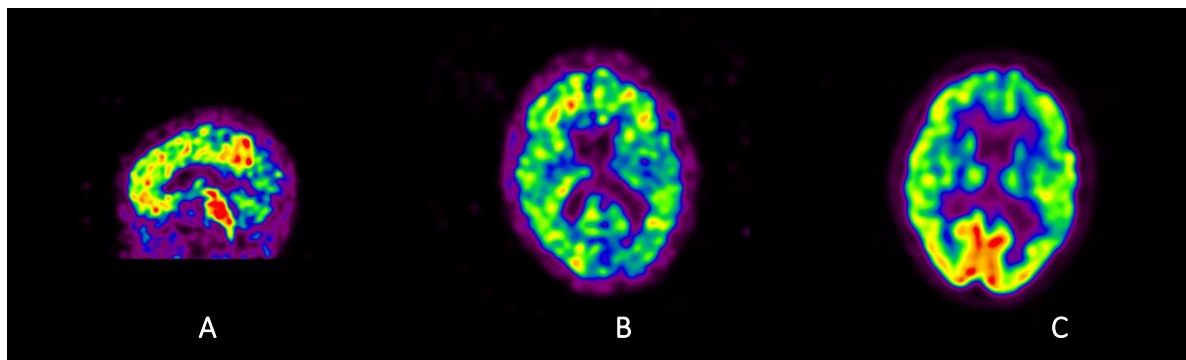


Figura 28: Imagem PET com [¹¹C]PiB (A e B) e com [¹⁸F]FDG (C)

Observa-se aumento da captação de [¹¹C]PiB a nível cortical. Salienta-se aumento da captação do radiofármaco bilateralmente, nos lobos frontal, parietal superior / precuneus, cíngulo posterior e temporal lateral. A captação cerebral global de [¹⁸F]FDG encontra-se algo diminuída com distribuição irregular. Observa-se hipometabolismo glicídico nos lobos temporais, com predomínio no lobo temporal esquerdo, sobretudo nos giros temporal superior e médio. Observa-se ligeiro hipometabolismo parietal bilateral, também com predomínio esquerdo. Regista-se, ainda, ligeiro hipometabolismo frontal anterior bilateral, a nível do giro superior e, também, no cíngulo anterior. As estruturas subcortais e tálamos apresentam metabolismo preservado.

Estudo compatível com aumento da deposição de peptídeo beta-amilóide a nível cortical. O padrão hipometabólico observado não apresenta o aspeto habitual de DFT. O hipometabolismo temporo-parietal descrito no presente estudo, em conjunto com o aumento da deposição cortical de amilóide-beta observado na PET [¹¹C]PiB, pode integrar-se num quadro de patologia neurodegenerativa de predomínio posterior, nomeadamente na linha DA. O hipometabolismo descrito a nível frontal anterior poderá integrar-se num quadro depressivo. Registe-se que as alterações descritas não são específicas / patognomónicas.

4.3.3. DOENTE 3

Imagens referentes a um doente de 67 anos com quadro de esquecimento com alterações do comportamento e do humor (depressão) e, aparentemente, com discreta afasia. A RM não mostra atrofia do hipocampo, mas mostra discreta atrofia parietal e, talvez, frontal. As alterações cognitivas não parecem ser explicadas unicamente pela depressão, mas esta tem sido muito refratária às várias terapêuticas farmacológicas instituídas. Dúvida DA vs DFT.

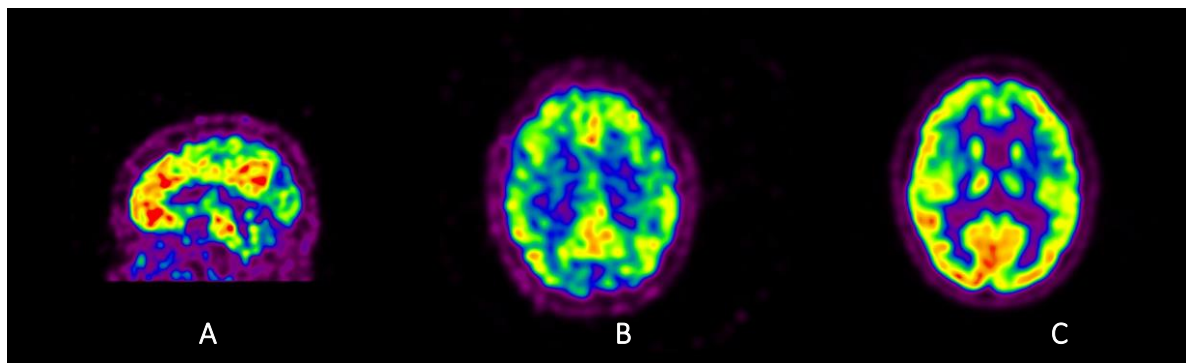


Figura 29: Imagem PET com [¹¹C]PiB (A e B) e com [¹⁸F]FDG (C)

O metabolismo glicolítico cerebral encontra-se ligeiramente diminuído, com distribuição irregular. Observa-se hipometabolismo nos lobos temporais bilateralmente, mas com predomínio no lobo temporal esquerdo (a nível mesial e inferior). Visualiza-se, ainda, discreto hipometabolismo parietal superior esquerdo. Estruturas subcorticais com metabolismo preservado. Sem outros aspetos de relevo a valorizar. Observa-se aumento da captação de [¹¹C]PiB a nível cortical, com distribuição irregular. Salienta-se aumento da captação do radiofármaco bilateralmente, nos lobos frontal, parietal superior / precuneus, cíngulo posterior e temporal lateral. Evidencia-se, ainda, aumento da deposição de amiloide no estriado (sobretudo na topografia dos caudados). Sem outros aspetos de relevo a valorizar.

Estudo compatível com hipometabolismo temporal bilateral, com ligeiro predomínio no hemisfério esquerdo, bem como, mais discretamente a nível parietal superior esquerdo. Estudo compatível com aumento da deposição de peptídeo beta-amiloide a nível cortical, a integrar com os restantes elementos clínicos, analíticos e imagiológicos.

4.3.4. DOENTE 4

Imagens referentes a um doente de 67 anos com declínio cognitivo progressivo. Antecedentes familiares de demência pré-senil. O exame neuropsicológico sugere Demência com corpos de Lewy do tipo amnésico em fase inicial. Realizou RM mostrou, qualitativamente, ligeira assimetria dos hipocampos, com menor volume à esquerda. Suspeita clínica de DA.

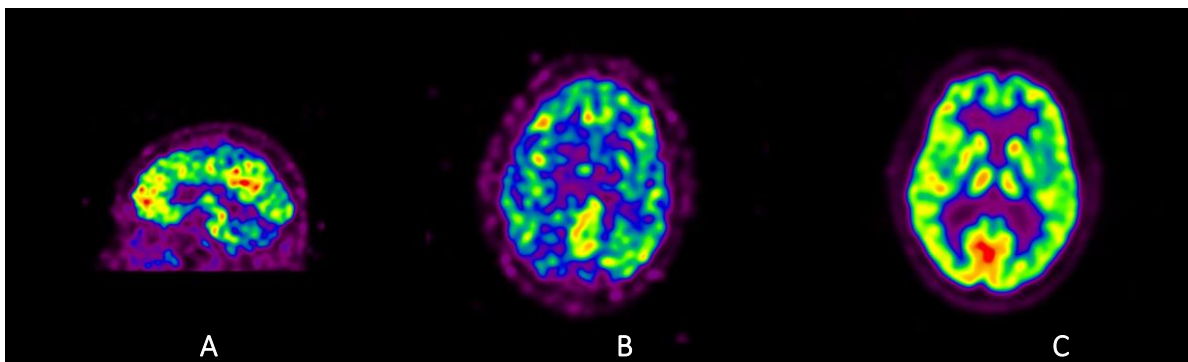


Figura 30: Imagem PET com [¹¹C]PiB (A e B) e com [¹⁸F]FDG (C)

A captação cerebral global de PiB-C11 encontra-se muito elevada no córtex cerebral, com distribuição heterogénea. Salienta-se maior intensidade de captação do radiofármaco no lobo frontal, no cíngulo posterior, a nível parietal bilateral, bem como, nos lobos temporais laterais, traduzindo marcado aumento da deposição de peptídeo amilóide-beta nestas localizações. Evidencia-se, ainda, pequeno foco occipital (hemisfério esquerdo), bem como, aumento da deposição de amilóide no estriado (sobretudo na topografia dos caudados).

A captação cerebral global de [¹⁸F]FDG encontra-se algo diminuída com distribuição irregular. Observa-se hipometabolismo glicolítico nos lobos temporais sobretudo a nível anterior e mesial com predomínio no temporal esquerdo onde se evidencia também hipometabolismo no giro temporal superior e medio.

Observa-se ainda hipometabolismo parietal bilateral sobretudo superior com o ligeiro predomínio no hemisfério esquerdo. Regista-se preservação do metabolismo a nível das estruturas subcorticais e talamos sem outros aspetos a salientar.

O presente estudo mostra elevada deposição de peptídeo beta-amilóide a nível cerebral, a correlacionar com os restantes elementos clínicos e complementares de diagnóstico. O Hipemetabolismo cortical temporoparietal (ligeiro a moderado descrito no presente estudo, em conjunto com o aumento da deposição cerebral de péptido amiloide-beta observado na PET [¹¹C]PiB são a favor da patologia neurodegenerativas de predomínio posterior nomeadamente da hipótese da DA.

5. DISCUSSÃO

Numa perspetiva mais de investigação do que diagnóstico clínico o recurso à imagem PET tem vindo a dar o seu contributo na avaliação da DA. A possibilidade de combinar medidas de avaliação de imagem PET pode melhorar a precisão no diagnóstico e aumentar a compreensão dos processos neurodegenerativos que ocorrem no cérebro do indivíduo em estudo. Apesar da PET com [¹⁸F]FDG ainda ser o método de imagem, em medicina nuclear, amplamente usado para avaliar o declínio funcional do cérebro, tendo em conta a ampla disponibilidade deste radiofármaco, vários estudos indicam que o [¹¹C]PiB fornece informações valiosas sobre alterações patológicas e fisiológicas num contexto de DA. Estas constatações contribuem para suportar a hipótese de que é possível olhar para este radiotraçador como uma ferramenta de imagem útil para ajudar no diagnóstico de confirmação DA, mesmo numa fase precoce ou de DCL. Deve notar-se que a deposição de placas A β pode ocorrer, por exemplo, em indivíduos idosos cognitivamente saudáveis. No entanto, um resultado negativo na PET com [¹¹C]PiB é altamente informativo para descartar o diagnóstico da DA.

Neste contexto vários autores apontam para a complementaridade entre estes estudos e referem que esta informação dupla, comprometimento do consumo de glicose e presença de placas A β , pode ser utilizada para compreender melhor a patologia das demências e contribuir para melhorar o diagnóstico. De notar ainda que os aspetos mais negativos na realização de estudos PET ainda é a disponibilidade e o custo. Estes são sem dúvida mais negativos no caso de radiofármacos marcados com carbono-11 que obrigam a existência de um ciclotrão no local de aquisição de imagens.

Interessa também destacar que em Portugal já possível realizar imagens com [¹¹C]PiB desde de 2012, no ICNAS. Foi desenvolvido um protocolo técnico de aquisição de imagem, baseado nos protocolos descritos na literatura nomeadamente nos utilizados nos estudos multicêntricos do grupo de trabalho ADNI. É então possível a realização de um protocolo em particular para avaliação da DA: Estudo combinado de PET com [¹¹C]PiB e [¹⁸F]FDG no mesmo dia.

Com a realização deste relatório referente ao estágio que realizei no ICNAS no grupo de trabalho responsável pela realização de estudos PET para avaliação de DA, foi possível acompanhar a realização de 17 estudos combinados. Resta-me, como forma de conclusão, tecer algumas críticas ao trabalho desenvolvido neste contexto.

Devo começar por dizer que a elevada coordenação entre as expectativas do ICNAS e a as concretizações do ICNAS produção permitem, sem sombra de dúvida, um elevado contributo para a sociedade portuguesa e em especial para a população clínica. Neste contexto específico o ICNAS desempenha um papel fundamental para a comunidade científica e médica em Portugal.

No que concerne à casuística devo apontar que não é a desejada para este período. Isto é justificado pela pouca procura do estudo combinado, um pouco também associada à novidade do estudo, bem como ao facto de ser dispendioso e com uma fiabilidade ainda não consensual na comunidade médico-científica. De qualquer forma, neste momento, a minha formação e informação sobre este tipo de exame é maior e melhor, bem como a minha capacidade para o realizar. É de salientar, que de um ponto de vista mais genérico, entre 2012 e 2014 foram realizados um total de 107 estudos com ^{11}C PiB dos quais 37 foram estudos combinados, com um claro aumento de procura.

Relativamente ao protocolo existente é de notar que é possível realizar apenas o estudo ^{11}C PiB ou ambos os estudos em dias separados. Contudo, por norma e convicção clínica, estes estudos realizam-se em geral no mesmo dia e sequencialmente usando os dois traçadores que dão informação complementar: ^{11}C PiB e ^{18}F FDG. Na minha opinião, este protocolo é um procedimento demorado e exigente para o utente e, conseqüentemente, para a equipa que vê a colaboração do utente a desvanecer durante o tempo de realização de exame. No caso específico do ICNAS e da realidade portuguesa, e sendo este o único local em Portugal que realiza estes estudos, este protocolo é a solução mais adequada na minha opinião. À parte das desvantagens anteriormente apontadas este protocolo apresenta como principal vantagem o facto de exigir ao utente apenas uma deslocação à instituição, que comporta benefícios óbvios (reduz custos de deslocação; muitas vezes este tipo de utentes são pouco colaboradores e torna-se complicado fazer grandes deslocações). Por outro lado, como a informação de ambos se complementa, a análise dos resultados dos dois pode dar

uma orientação melhor, mais completa e precisa no relatório final para o neurologista, sem ser necessário esperar semanas ou meses de intervalo. De facto, a positividade da PET PiB, associada a um padrão de hipometabolismo compatível com DA, permite uma maior segurança para a posterior orientação clínica e terapêutica do utente, assim como, a negatividade/ positividade da PET ^{11}C PiB, associada a outros padrões de hipometabolismo, poderão orientar para outros tipos de demência. De forma mais detalhada existem outros pontos que devem ser apontados.

Do meu ponto de vista a marcação de exame ainda é um procedimento um pouco complexo ao contrário dos exames mais rotineiros que existem no ICNAS. Sendo no entanto um processo que garante uma marcação sem erros, sem desperdícios e com garantia de um correto agendamento do estudo de acordo com a sua especificidade. A receção e registo do utente é um processo simples e informatizado que permite uma articulação entre a realização do estudo, a realização do relatório e consequente envio.

Neste tipo de estudo existe uma alta coordenação com a equipa de produção, tendo em conta as características dos radiofármacos utilizados que penso me parece adequada às especificidades existentes. O facto da produção do ^{11}C PiB só se iniciar aquando da chegada do utente pode parecer um ponto negativo, pois contribui para o elevado tempo de permanência do utente na instituição, contudo é a forma mais correta, pois é flexível aos atrasos por parte do utente e evita desperdícios e custos desnecessários.

Quanto à realização da história clínica, apresentação do estudo e do fornecimento do consentimento informado, é na minha opinião, uma boa prática que garante uma melhor compreensão e cooperação por parte dos utentes e familiares, bem como um conhecimento mais próximo do utente por parte da equipa. Isto contribui, sem dúvida, para uma maior confiança na equipa e na instituição.

Durante todos os estudos que participei o controlo de qualidade do equipamento foi sempre realizado e ultrapassado com sucesso, diminuindo desta forma qualquer erro relacionado com o equipamento. Considero este passo uma boa prática que assume uma importância maior neste caso por se tratar de um estudo dinâmico, cujo radiofármaco tem um

período de semidesintegração baixo, onde qualquer erro ou atraso pode culminar numa irradiação desnecessária do utente e/ou na não realização do exame.

Outro ponto a referir prende-se com a sequência e tempos entre estudos que foram cuidadosamente pensados e melhorados com a experiência. Se por um lado os períodos de semidesintegração dos diferentes radionuclídeos foram tidos em conta. Pois ao iniciar-se este estudo sequencial pelo radiofármaco com período de semidesintegração menor, garante-se que o tempo entre exames é menor e a fiabilidade da informação da segunda aquisição é maior por existir uma confiança maior de que a informação é proveniente do segundo radiofármaco (passam cerca de 6 semidesintegrações do ^{11}C PiB). Por outro lado, com base na experiência adquirida e na bibliografia existente, passou-se de um período de *captação* de ^{18}F FDG de 60 min para 30min, sem que isso influenciasse a qualidade do estudo PET com ^{18}F FDG e desta forma diminui-se o tempo de realização e permanência do utente.

No que respeita à preparação do utente, o ICNAS usufrui da vantagem de ter uma construção dedicada e consequentemente salas individuais de preparação que dão ao utente a privacidade e repouso necessário para a realização do exame. Penso que a colocação de um acesso venoso é um procedimento adequado, pois garante a existência de uma via, que se torna ainda mais importante, na aquisição dinâmica que é realizada no PET com ^{11}C PiB.

Por outro lado, tratando-se de um estudo sequencial onde é necessário realizar mais do que uma administração, evita que seja necessário picar o doente mais do que uma vez. Para não falar que diminui o risco de infiltração do radiofármaco. Em contrapartida devido às limitações físicas, muitas vezes esse acesso é colocado na flexura do membro superior. Este facto apresenta-se como aspeto negativo tanto por aumentar a probabilidade de bloqueio da via, pois o doente inevitavelmente dobra o braço quando se movimenta da sala para a cama do PET, como pelo facto de aumentar a dificuldade no momento da administração do radiofármaco. Devido à disposição do equipamento, até no melhor dos posicionamentos a flexura localiza-se num ponto do equipamento PET de difícil acesso. A administração já é um passo complicado por todas as especificidades associadas bem como pela dimensão das proteções de seringa usadas. Nestes casos recorre-se ao uso de um prolongador. Tratando-se isto de um estudo dinâmico a bibliografia recomenda uma administração em *bolus*, que pode ficar prejudicada por este procedimento. Na prática e visto que os primeiros minutos são

apenas usados para fins de investigação, não existe um comprometimento dos dados clínicos, mas considero ser melhor prática a administração sem prolongador.

Os parâmetros de aquisição de imagem usados correspondem aos descritos na bibliografia são adequados aos objetivos. Como já referir anteriormente trata-se de um estudo longo e os 90 min de aquisição das imagens [¹¹C]PiB são a maior dificuldade encontrada. Se por um lado existem indivíduos que realizam sem dificuldade esta aquisição, existem outros que são menos colaboradores, muitas vezes pela situação de desorientação e esquecimento associado a esta patologia. Neste seguimento o posicionamento do utente e consequente garantia de imobilização são um passo complicado na realização deste tipo de estudo. Estas aquisições poderiam ser mais curtas, porém tendo em conta o carácter de investigação desta instituição, vários trabalhos estão a ser desenvolvidos e que justificam esta aquisição dinâmica.

Relativamente ao processamento, há duas abordagens principais que podem ser realizadas a fim de produzir as conclusões adequadas sobre a distribuição de atividade sobre as regiões analisadas: a obtenção de imagens e a obtenção de valores quantitativos. A utilização de métodos quantitativos é fundamental dentro de um contexto de investigação mas uma abordagem mais grosseira é aceitável num contexto clínico, em que os resultados são analisados, maioritariamente, de uma forma mais visual, na maior parte dos casos. No caso específico do ICNAS as imagens utilizadas permitem a possibilidade de consultar os valores de SUV e SUV normalizado ao cerebelo (no caso do [¹¹C]PiB) que depende da atividade injetada e volume de pacientes, são facilmente comparáveis entre o indivíduo em diferentes tempos e entre indivíduos nomeadamente ao tentar distinguir os controles de pacientes. De referir que apesar desta possibilidade, num contexto clínico ainda prevalece a análise visual.

CONCLUSÃO

Este relatório foi desenvolvido abordando o tema que mais despertou o meu interesse e curiosidade durante período de estágio: “Estudo combinado de PET com [¹¹C]PiB e [¹⁸F]FDG na avaliação de DA”. Fiquei a compreender que com o avanço da tecnologia da imagem as diversas técnicas existentes têm sido desenvolvidas para oferecer vantagens clínicas diferentes e no âmbito da Neurologia a Medicina Nuclear, através tanto da técnica de PET como de SPECT, permite atualmente a identificação, não invasiva, dos alvos moleculares da DA.

O diagnóstico definitivo de DA só pode ser alcançado após exame neuropatológico *post mortem*. O diagnóstico clínico, segundo a norma 053/2011 da Direção-Geral de Saúde, recorre aos critérios abordados no ponto 2.3.4 deste relatório, nomeadamente os critérios MDS da APS e os critérios CID para avaliação da DA e os critérios EDC e NIA-AA para a avaliação do DCL. Neste contexto o caso específico da resposta dada através dos estudos PET com [¹⁸F]FDG e [¹¹C]PiB apresenta um valor de interesse científico e clínico que apesar de não ser determinante é uma mais valia no diagnóstico da DA.

O estágio realizado no ICNAS atendeu minhas expectativas no que diz respeito à diversidade de estudos e especificidade de procedimentos realizados na área PET. No decorrer desse período foram vivenciados alguns desafios que contribuíram para a minha formação.

Confrontei-me com procedimentos com os quais não tinha experiência bem como com procedimentos totalmente novos, como foi o caso do protocolo aqui descrito. No entanto, entendo que os desafios que me foram postos tiveram fundamental contribuição para a consolidação dos conhecimentos obtidos na fase curricular do mestrado, foi possível refletir sobre diferentes situações e participar no desenho e manutenção de um protocolo de aquisição PET novo na realidade portuguesa.

De forma geral pode assumir-se que por ter sido um estágio no qual foi possível realizar várias funções, como foi descrito anteriormente, foi um trabalho que fiz com gosto e com o qual me identifiquei bastante.

Estagiar num instituto com carácter multidisciplinar onde foi-me permitido integrar um projeto de investigação, contactar com uma equipa composta por diferentes áreas, foi muito gratificante pessoal e profissionalmente.

Em forma de conclusão a realização deste estágio foi sem dúvida essencial para a continuação e desenvolvimento da minha formação, tanto a nível científico como profissional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] E. von Strauss, M. Viitanen, D. De Ronchi, B. Winblad, and L. Fratiglioni, "Aging and the Occurrence of Dementia," vol. 56, no. May, pp. 587–592, 1999.
- [2] L. Pinho, "Demência : A marcha diagnóstica no âmbito dos Cuidados de Saúde Primários," 2008.
- [3] "Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saude." [Online]. Available: <http://www.uc.pt/icnas>.
- [4] A. De Mendonça, "A doença de Alzheimer, hoje," *Rev Port Clin Geral*, pp. 34–36, 2010.
- [5] R. Faustino, "SOP_PiB_V1-Protocolo de Aquisições PET/11C-PiB." 2011.
- [6] A. Sereniki and M. A. B. F. Vital, "A doença de Alzheimer : aspectos fisiopatológicos e farmacológicos Alzheimer ' s disease : pathophysiological and pharmacological features," 2008.
- [7] M. Benadiba, G. Luurtsema, L. Wichert-Ana, C. A. Buchpigel, and G. B. Filho, "New Molecular Targets for PET and SPECT Imaging in Neurodegenerative Diseases," *Rev. Bras. Psiquiatr.*, vol. 34, pp. 125–148, Oct. 2012.
- [8] J. J. P. de Lima, *Física em Medicina Nuclear*. Imprensa da Universidade de Coimbra, 2008.
- [9] T. Hines, "Anatomy of the Brain," *Mayfield*, pp. 1–6.
- [10] D. W. Townsend, "Physical principles and technology of clinical PET imaging.," *Ann. Acad. Med. Singapore*, vol. 33, no. 2, pp. 133–45, Mar. 2004.
- [11] A. C. Silverthorn, C. w. Garrison, and W. C. Ober, *Fisiologia Humana - Uma Abordagem Integrada*. Manole, 2003, pp. 211–280.
- [12] M. Vasco and R. Gon, "AQUISIÇÃO SIMULTÂNEA DE EEG / IFRM," 2009.

- [13] M. E. Phelps, E. J. Hoffman, H. S-c, and K. D. E. Ecat, “A New computerized tomographic imaging system for positron-emitting radiopharmaceuticals,” *J. Nucl. Med.*, no. PETr III, p. 1987, 1987.
- [14] G. Testanera and W. J. M. van den Broek, *Principles and Practice of PET / CT.* .
- [15] P. Hogg, A. Meadows, and A. Heathcote, *EANM Principles and Practice of Editors Contributors.* .
- [16] S. I. Ziegler, “Positron Emission Tomography: Principles, Technology, and Recent Developments,” *Nucl. Phys. A*, vol. 752, pp. 679–687, Apr. 2005.
- [17] Committee on state of The science of Nuclear Medicine, *Advancing Nuclear Medicine Through Innovation.* 2007.
- [18] A. Varrone, S. Asenbaum, T. Vander Borgh, J. Booij, F. Nobili, K. Någren, J. Darcourt, O. L. Kapucu, K. Tatsch, P. Bartenstein, and K. Van Laere, “EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [¹⁸F]FDG, version 2.,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 36, no. 12, pp. 2103–10, Dec. 2009.
- [19] M. Medina and J. Avila, “New perspectives on the role of tau in Alzheimer’s disease. Implications for therapy.,” *Biochem. Pharmacol.*, vol. 88, no. 4, pp. 540–7, Apr. 2014.
- [20] “World Health Organization.” [Online]. Available: http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/en/.
- [21] “Sociedade Portuguesa de Amigos Familiares e doentes de Alzheimer.” [Online]. Available: www.alzheimerportugal.org/.
- [22] J. Q. Trojanowski, H. Vandeerstichele, M. Korecka, C. M. Clark, P. S. Aisen, R. C. Petersen, K. Blennow, H. Soares, A. Simon, P. Lewczuk, R. Dean, E. Siemers, W. Z. Potter, M. W. Weiner, C. R. Jack, W. Jagust, A. W. Toga, V. M.-Y. Lee, and L. M. Shaw, “Update on the biomarker core of the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative subjects.,” *Alzheimers. Dement.*, vol. 6, no. 3, pp. 230–8, May 2010.

- [23] L. Alves, A. S. a Correia, R. Miguel, P. Alegria, and P. Bugalho, "Alzheimer's disease: a clinical practice-oriented review.," *Front. Neurol.*, vol. 3, no. April, p. 63, Jan. 2012.
- [24] A. Kadir, O. Almkvist, A. Forsberg, A. Wall, H. Engler, B. Långström, and A. Nordberg, "Dynamic changes in PET amyloid and FDG imaging at different stages of Alzheimer's disease.," *Neurobiol. Aging*, vol. 33, no. 1, pp. 198.e1–14, Jan. 2012.
- [25] M. De Arruda and C. Smith, "Doença de Alzheimer," vol. 21, pp. 3–7, 1999.
- [26] A. Manuscript, "Alzheimer ' s Disease : The Challenge of the Second Century," vol. 3, no. 77, pp. 1–35, 2012.
- [27] I. Damjanov, *Pathology for health professions*, 3rd ed. Elsevier Inc., 2006, pp. 489–490.
- [28] G. dos S. Clemente, "Synthesis optimization of [11C]Pittsburgh Compound B by the captive Solvent method," 1. Clemente G dos S: Synthesis optimization of [11C]Pittsburgh Compound B by the captive Solvent method. 2012., 2012.
- [29] N. Tolboom, M. Yaqub, W. M. van der Flier, R. Boellaard, G. Luurtsema, A. D. Windhorst, F. Barkhof, P. Scheltens, A. a Lammertsma, and B. N. M. van Berckel, "Detection of Alzheimer pathology in vivo using both 11C-PIB and 18F-FDDNP PET.," *J. Nucl. Med.*, vol. 50, no. 2, pp. 191–7, Feb. 2009.
- [30] C. C. Rowe and V. L. Villemagne, "Brain amyloid imaging.," *J. Nucl. Med. Technol.*, vol. 41, no. 1, pp. 11–8, Mar. 2013.
- [31] R. W. Claassen D, "Imaging Brain Metabolism and Pathology in Alzheimer ' s Disease with Positron Emission Tomography," *J. Alzheimer's Dis. Park.*, vol. 04, no. 02, 2014.
- [32] J. Fripp, P. Bourgeat, O. Acosta, P. Raniga, M. Modat, K. E. Pike, G. Jones, G. O'Keefe, C. L. Masters, D. Ames, K. a Ellis, P. Maruff, J. Currie, V. L. Villemagne, C. C. Rowe, O. Salvado, and S. Ourselin, "Appearance modeling of 11C PiB PET images: characterizing amyloid deposition in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy aging.," *Neuroimage*, vol. 43, no. 3, pp. 430–9, Nov. 2008.

- [33] M. George, “Norma 053/2011 Direcção-Geral de Saúde - Abordagem Terapêutica das Alterações Cognitivas,” 2012.
- [34] D. C. Mccrory, D. B. Matchar, G. P. Samsa, and O. T. Rutschmann, “Radiology Alzheimer Disease : Operating Characteristics of PET,” *Radiology*, no. 4, pp. 73–80, 2004.
- [35] I. Driscoll, J. C. Troncoso, G. Rudow, J. Sojkova, O. Pletnikova, Y. Zhou, M. a Kraut, L. Ferrucci, C. a Mathis, W. E. Klunk, R. J. O’Brien, C. Davatzikos, D. F. Wong, and S. M. Resnick, “Correspondence between in vivo (11)C-PiB-PET amyloid imaging and postmortem, region-matched assessment of plaques.,” *Acta Neuropathol.*, vol. 124, no. 6, pp. 823–31, Dec. 2012.
- [36] S. Hatashita and H. Yamasaki, “Diagnosed mild cognitive impairment due to Alzheimer’s disease with PET biomarkers of beta amyloid and neuronal dysfunction.,” *PLoS One*, vol. 8, no. 6, p. e66877, Jan. 2013.
- [37] M. D. Ikonomic, W. E. Klunk, E. E. Abrahamson, C. a Mathis, J. C. Price, N. D. Tsopelas, B. J. Lopresti, S. Ziolk, W. Bi, W. R. Paljug, M. L. Debnath, C. E. Hope, B. a Isanski, R. L. Hamilton, and S. T. DeKosky, “Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer’s disease.,” *Brain*, vol. 131, no. Pt 6, pp. 1630–45, Jun. 2008.
- [38] A. G. Vlassenko, T. L. S. Benzinger, and J. C. Morris, “PET amyloid-beta imaging in preclinical Alzheimer’s disease.,” *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1822, no. 3, pp. 370–9, Mar. 2012.
- [39] M. W. Weiner, D. P. Veitch, P. S. Aisen, L. a Beckett, N. J. Cairns, R. C. Green, D. Harvey, C. R. Jack, W. Jagust, E. Liu, J. C. Morris, R. C. Petersen, A. J. Saykin, M. E. Schmidt, L. Shaw, J. a Siuciak, H. Soares, A. W. Toga, and J. Q. Trojanowski, “The Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception.,” *Alzheimers. Dement.*, vol. 8, no. 1 Suppl, pp. S1–68, Feb. 2012.
- [40] M. Guerreiro, “Testes de rastreio de defeito cognitivo e demência: uma perspectiva prática,” *Rev Port Clin Geral*, vol. 26, pp. 46–53, 2010.

- [41] A. Verdelho, “Prevenção do defeito cognitivo e demência – os factores de risco vascular,” *Rev Port Clin Geral*, vol. 26, pp. 38–44, 2010.
- [42] G. W. Small, V. Kepe, L. M. Ercoli, P. Siddarth, S. Y. Bookheimer, K. J. Miller, H. Lavretsky, A. C. Burggren, G. M. Cole, H. V Vinters, P. M. Thompson, S.-C. Huang, N. Satyamurthy, M. E. Phelps, and J. R. Barrio, “PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, no. 25, pp. 2652–63, Dec. 2006.
- [43] V. W. Pike, “PET Radiotracers: crossing the blood-brain barrier and surviving metabolism,” vol. 30, no. 8, pp. 431–440, 2010.
- [44] J. F. R. Lima, “Optimization of an analysis process of PET with PiB in Alzheimer’s Disease,” 2013.
- [45] C. C. Rowe, S. Pejoska, R. S. Mulligan, G. Jones, J. G. Chan, S. Svensson, Z. Cselényi, C. L. Masters, and V. L. Villemagne, “Head-to-head comparison of 11C-PiB and 18F-AZD4694 (NAV4694) for β -amyloid imaging in aging and dementia,” *J. Nucl. Med.*, vol. 54, no. 6, pp. 880–6, Jun. 2013.
- [46] P. Edison, R. Hinz, a Ramlackhansingh, J. Thomas, G. Gelosa, H. a Archer, F. E. Turkheimer, and D. J. Brooks, “Can target-to-pons ratio be used as a reliable method for the analysis of [11C]PiB brain scans?,” *Neuroimage*, vol. 60, no. 3, pp. 1716–23, Apr. 2012.
- [47] W. J. Jagust, D. Bandy, K. Chen, N. L. Foster, S. M. Landau, C. a Mathis, J. C. Price, E. M. Reiman, D. Skovronsky, and R. a Koeppe, “The Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative positron emission tomography core,” *Alzheimers. Dement.*, vol. 6, no. 3, pp. 221–9, May 2010.
- [48] Vallabhajosula, “Positron emission tomography radiopharmaceuti,” *Semin Nucl Med*, 2011.
- [49] P. R. Solomon and C. A. Murphy, “Early diagnosis and treatment of Alzheimer ’ s disease Review,” pp. 769–780, 2008.

- [50] V. . Stöcklin, G; Pike, *Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography - Methodological Aspects*. 1993.
- [51] C. C. Robilotta, “A tomografia por emissão de pósitrons : uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira,” *Panam Salud Public*, vol. 20, pp. 134–142, 2006.
- [52] S. Yu, “Review of F-FDG Synthesis and Quality Control.,” *Biomed. Imaging Interv. J.*, vol. 2, no. 4, p. e57, Oct. 2006.
- [53] M. Ewers, M. Brendel, A. Rizk-Jackson, A. Rominger, P. Bartenstein, N. Schuff, and M. W. Weiner, “Reduced FDG-PET brain metabolism and executive function predict clinical progression in elderly healthy subjects.,” *NeuroImage. Clin.*, vol. 4, pp. 45–52, Jan. 2014.
- [54] V. L. Villemagne, S. Berlangieri, S.-T. Lee, M. Cherk, S. J. Gong, U. Ackermann, T. Saunderson, H. Tochon-Danguy, G. Jones, C. Smith, G. O’Keefe, C. L. Masters, and C. C. Rowe, “Visual Assessment Versus Quantitative Assessment of 11C-PiB PET and 18F-FDG PET for Detection of Alzheimer’s Disease,” *J. Nucl. Med.*, vol. 48, no. 4, pp. 547–552, Apr. 2007.
- [55] A. Forsberg, H. Engler, G. Blomquist, B. Långström, and A. Nordberg, “The use of PiB-PET as a dual pathological and functional biomarker in AD.,” *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1822, no. 3, pp. 380–5, Mar. 2012.
- [56] DIAN, *Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) PET Technical Procedures Manual*. .
- [57] ADNI, *Alzheimer ’ s Disease Neuroimaging Initiative PET Technical Procedures Manual Supplemental Imaging Protocol Using Pittsburgh Compound B (PiB)*. 2007, pp. 1–19.

ANEXOS

A- MODELO CONSENTIMENTO INFORMADO DO ICNAS



ICNAS - Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde

Pólo das Ciências da Saúde
Universidade de Coimbra
Azinhaga de Santa Comba
3000-548 COIMBRA

Telefone: +351 239 488510
Fax: +351 239 833875
E-mail: icnas-lmn@uc.pt
Horário de atendimento:
Segunda a Sexta-feira das 08.00 – 18.00 horas

Nome: _____
Exame: _____

Consentimento informado para realização de exames de investigação clínica em doenças degenerativas do cérebro

É convidado(a) a participar voluntariamente neste estudo de investigação clínica em doenças degenerativas do cérebro. Este procedimento é chamado consentimento informado e descreve a finalidade do estudo, os procedimentos, os possíveis benefícios e riscos. A sua participação poderá contribuir para melhorar o conhecimento e o tratamento das doenças degenerativas do cérebro como a doença de Alzheimer ou de Parkinson.

Receberá uma cópia deste Consentimento Informado para rever e solicitar aconselhamento de familiares e amigos. O seu médico do estudo ou outro membro da sua equipa irá esclarecer qualquer dúvida que tenha sobre o termo de consentimento e também alguma palavra ou informação que possa não entender. Este estudo irá decorrer no ICNAS e IBILI-FMUC em colaboração com os HUC.

Não será feita nenhuma alteração na sua medicação ou tratamentos habituais. Foi aprovado pela Comissão de Ética Independente da FMUC de modo a garantir a protecção dos direitos, segurança e bem-estar de todos os pacientes e garantir prova pública dessa protecção.

Como participante neste Estudo, beneficiará da vigilância e apoio do seu médico, garantindo assim a sua segurança.

Efectuará exames cerebrais não invasivos por ressonância magnética, que não necessitam de injeção de agente de contraste. Realizará ainda exames de neurofisiologia de carácter não invasivo (electroencefalografia). Realizará por fim ainda exames PET. O exame PET consta da administração de uma muito pequena quantidade de substância radioactiva, habitualmente efectuada numa veia do seu braço. Poderá seguir-se um período de espera que, consoante as características de cada exame, poderá ser de alguns minutos a algumas horas, após o qual serão obtidas imagens médicas. As imagens serão obtidas num equipamento chamado Câmara Gama ou num "Tomógrafo PET/CT" sendo todo o processo completamente indolor. A dose de radiação absorvida pelo seu corpo ao realizar estes exames é pequena sendo o risco de aparecimento de efeitos secundários muito inferior ao benefício diagnóstico que eles poderão proporcionar. Se estiver grávida, se pensa que pode estar grávida ou se estiver a amamentar, por favor informe o pessoal médico ou técnico. Após o exame não necessitará de cuidados especiais. Se tiver alguma dúvida ou necessitar de algum esclarecimento, por favor contacte com o corpo médico ou técnico do ICNAS. Poderá também obter informação adicional em <http://www.uc.pt/icnas>.

O ICNAS é uma Unidade Orgânica da Universidade de Coimbra que tem como finalidade desenvolver a investigação científica, promover novas técnicas de investigação básica e clínica no âmbito das tecnologias nucleares aplicadas à saúde e divulgar os avanços científicos alcançados na sua área de intervenção. Para a prossecução desse objectivo solicita-se a sua colaboração no sentido de autorizar que os seus dados de investigação e em particular de imagem, sem a sua identificação, possam ser utilizados, exclusivamente com fins científicos, por pessoal de saúde do ICNAS e do IBILI-FMUC.

Muito obrigado pela sua colaboração.

☐ Sinto-me informado das vantagens e inconvenientes destes exames e consinto na sua realização.

☐ Consinto na utilização dos meus dados clínicos para fins científicos.

Coimbra, ____ de _____ de 2012

Doente ou Representante Legal

Testemunha

B - RESUMO DOS PROCEDIMENTO DE CONTROLO DE QUALIDADE REALIZADOS DIARIAMENTE

	PET	CT
TESTE	Controlo de Qualidade Diário do PET (<i>PET Daily QC</i>)	Condicionamento do Tubo (<i>CT Tube Conditioning</i>)
OBJECTIVO	<p>Este procedimento de controlo de qualidade (CQ) é realizado para otimizar o desempenho e a qualidade da imagem do sistema de imagens de PET. O sistema PET utiliza o programa de CQ diário de PET, um programa semiautomático para a realização de testes de controlo de qualidade. O programa de CQ diário de PET inclui os seguintes procedimentos:</p>	<p>O condicionamento do tubo é um processo que permite retornar o tubo à temperatura normal de operação. Realizou-se o condicionamento do tubo diariamente antes da realização de exames e sempre que o sistema permaneceu inativo por mais de duas horas.</p>
PROCEDIMENTO	<p><u>Inicialização do Sistema (5min)</u> reinicia o <i>hardware</i> e o <i>firmware</i> no sistema e realiza uma série de autodiagnósticos. Se a inicialização do sistema falhar, o programa pára.</p> <p><u>Aquisição de Referência:</u> O sistema adquire os deslocamentos análogos de todos os canais fotomultiplicadores como dados de referência. Esses valores de referência são usados pela eletrónica de processamento do aparelho como uma referência em cada aquisição de dados. Se os valores de referência medidos estiverem fora do alcance estabelecido, o sistema realizará automaticamente uma calibração do deslocamento e, em seguida, adquire novamente os dados de referência.</p> <p><u>Calibração de ganho de PMT:</u> otimiza o ganho eletrónico para cada canal de PMT.</p> <p><u>Teste e Análise de Energia:</u> adquire dados de exibição de lista e calcula os centróides e o FWHM (<i>Full Width at Half Maximum</i>) de energia global e total. Se o sistema detetar um problema com o teste de energia, ele realiza automaticamente uma calibração de energia.</p> <p><u>Aquisição e Análise de Sinograma de Emissão:</u> o sistema adquire dados automaticamente para o sinograma de CQ de emissão por dois minutos com a fonte de pontual de ²²Na (Sódio) centralizada num campo de visão de 256 mm. O objetivo do teste é alertar quando o descompasso do sistema afeta a qualidade da imagem, ou quando o <i>hardware</i> de aquisição está com defeito.</p>	<p>Para ativar o condicionamento do tubo, ajustou-se a mesa do paciente para que a posição vertical do <i>pallet</i> do paciente ficasse no isocentro da abertura; Ajustou-se a posição horizontal da mesa do paciente, movendo o <i>subpallet</i> de modo que o sistema ficasse em modo de CT e moveu-se o <i>pallet</i> do paciente de modo que a extremidade do <i>pallet</i> ficasse exatamente dentro da abertura da <i>gantry</i> de CT;</p> <p>Certificou-se que não existia ninguém na sala de exames;</p> <p>Na área de trabalho de aquisição, clicou-se em <i>Home > Utilities</i> e, em seguida, selecionou-se <i>CT Tube Conditioning</i>. A janela <i>Tube Conditioning</i> foi aberta;</p> <p>Clicou-se em Short CT; Na janela <i>Perform Short Tube Conditioning</i> clicou-se em OK;</p> <p>Concluiu-se o procedimento seguindo as instruções exibidas no monitor.</p>
		<p>Calibração do Ar (<i>CT Air Calibration</i>)</p> <p>A calibração do ar é uma parte da manutenção do sistema usada para normalizar os valores de CT das imagens examinadas e remover artefactos em forma de anel. Para garantir o funcionamento adequado do equipamento efetuou-se a calibração do ar diariamente.</p> <p>O posicionamento da mesa foi igual ao descrito para o <i>CT Tube Conditioning</i>;</p> <p>Na área de trabalho de aquisição, clicou-se <i>Home</i> e, em seguida, clicou-se em <i>CT Air Calibration</i>. A janela <i>Air</i> foi exibida;</p> <p>Clicou-se em <i>Start</i>: O sistema exibiu uma caixa de diálogo; Verificou-se se não existia ninguém na sala de exames e clicou-se em <i>OK</i>;</p> <p>Quando foi solicitado, analisou-se a imagem exibida para verificar que não havia objectos no campo do varrimento; Quando terminou, o sistema exibiu uma mensagem. Clicou-se em <i>OK</i> para continuar;</p> <p>Quando a calibração do ar ficou concluída apareceu uma mensagem e clicou-se em <i>OK</i>.</p>
		Adaptado “Manual de instruções de Philips Gemini GXL 16 PET/CT scanner”

